

# Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit immunsuppressiven Substanzen

Manfred Schuh

1970



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41548328\\_0076](https://archive.org/details/IA41548328_0076)

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

---

BEHANDLUNG RHEUMATISCHER ERKRANKUNGEN

MIT IMMUNSUPPRESSIVEN SUBSTANZEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manfred Schuh

aus

Niederwenigern

M Ü N C H E N 1969

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Mathies

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. E. Kraft

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 2. 1970



Meinen Eltern gewidmet.



## Inhaltsverzeichnis

|                                              | Seite |
|----------------------------------------------|-------|
| EINLEITUNG                                   | 4     |
| ANGEWANDTE IMMUNSUPPRESSIVE SUBSTANZEN       | 6     |
| D-Penicillamin                               | 6     |
| Azathioprin                                  | 19    |
| Podophyllinsaurederivate                     | 24    |
| Cyclophosphamid                              | 27    |
| Antilymphozytenserum                         | 30    |
| PRINZIP DER IMMUNREAKTION                    | 34    |
| MÖGLICHKEITEN DER IMMUNSUPPRESSIVEN THERAPIE | 42    |
| EIGENE UNTERSUCHUNGEN                        | 45    |
| Material und Methodik                        | 45    |
| Ergebnisse und Diskussion                    | 50    |
| a) D-Penicillamin                            | 50    |
| b) Azathioprin                               | 73    |
| c) Podophyllinsäure                          | 90    |
| d) Cyclophosphamid                           | 94    |
| e) Antilymphozytenserum                      | 98    |
| Zusammenfassung                              | 105   |
| LITERATURVERZEICHNIS                         | 107   |



## E I N L E I T U N G

Die Behandlungsmöglichkeiten rheumatischer Erkrankungen sind auch heute noch unbefriedigend. Zwar gelingt es meist, mit den üblichen Antirheumatica den akuten Schub wirksam zu bekämpfen, jedoch nicht, die Progredienz des Krankheitsprozesses zu verhindern.

Da in den letzten Jahren bei rheumatischen Erkrankungen immunpathologische Vorgänge nachgewiesen werden konnten, erschien es sinnvoll, entsprechend der Annahme eines pathologischen Autoimmunmechanismus eine immunsuppressive Therapie zu versuchen. Wegen bisher fehlender Erfahrungen, welche der möglichen Immunsuppressiva den größten Erfolg versprechen, sollten in mehreren Versuchsreihen verschiedene immunsuppressive Substanzen auf ihre Wirksamkeit untersucht werden. Im Hinblick auf die Gefahren, die mit einer solchen Therapie verbunden sind, wurden vorwiegend schwere, oft jahrelang vorbehandelte Fälle ausgewählt, obwohl diese Behandlungsform umso aussichtsreicher sein dürfte, je früher sie erfolgt. Der gleichen Therapie wurden einige Patienten zugeführt, die an Kollagenosen erkrankt waren und wegen ihrer Gelenkbeschwerden in der Rheumaambulanz erschienen.

Folgende immunsuppressive Substanzen wurden angewandt:  
D-Penicillamin, Azathioprin, Podophyllinsäurederivate,

Cyclophosphamid und Antilymphozytenserum. In dieser Arbeit untersuchte ich die Wirksamkeit dieser Pharmaka durch Verlaufsbeobachtung und Laborwerte bei insgesamt 59 Patienten.

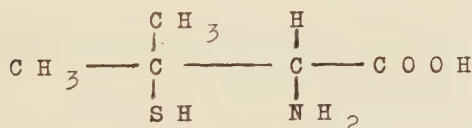
# ANGEWANDTE IMMUNSUPPRESSIVE SUBSTANZEN

## Penicillamin

Die Strukturformel des Penicillamin wurde 1949 von CHAIN gefunden, nachdem es ABRAHAM (1) 1943 als Hydrolyseprodukt von Penicillin erstmals beschrieben hatte. Nach der Feststellung der Strukturformel konnte noch im gleichen Jahr die Aminosäure synthetisiert werden (2). WALSHE (3) konnte 1953 Penicillamin als Ausscheidungsprodukt im Urin von Leberkranken nachweisen, die Penicillin erhalten hatten. Er setzte auch als erster D-Penicillamin in der Therapie der Wilson'schen Krankheit ein (4).

### Chemische und physikalische Eigenschaften

Strukturformel des D-Penicillamins:

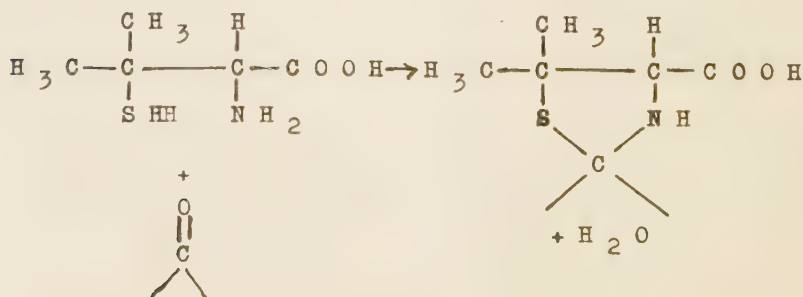


Die freie Aminosäure Penicillamin ist eine weiße, kristalline wasserlösliche Substanz mit einem Molekulargewicht von 149,2. D-Penicillamin-HCl ist ein weißes, feinkristallines Pulver von charakteristischem Geruch. Das Hydrochlorid ist löslich in Äthanol und Chloroform, unlöslich in Äther und Benzol. Es ist schwach hygroskopisch.

Das Penicillamin-Molekül besitzt ein asymmetrisches C-Atom. Folglich gibt es zwei optische Isomere, eine D- und eine L-Form. In der Natur findet man nur die D-Form. D-Penicillamin wird in vivo und in vitro beim hydrolytischen Abbau von Penicillin gebildet. Der Nachweis wird chromatographisch über die Penicillaminsäure und colorimetrisch durchgeführt (5).

Für die pharmakologischen Wirkungen des D-Penicillamins sind folgende Eigenschaften und Reaktionen verantwortlich:

- 1) Durch die Methylgruppen entsteht eine Wasserstoffüberbrückung zwischen der Aminothiolgruppe und dem fünf-gliedrigen Chelatring.
- 2) Durch diese Cyclisierung wird der Sulfhydrylwasserstoff stabilisiert.
- 3) Penicillamin wirkt als Reaktionspartner beim sogenannten SH/SS-Austausch.
- 4) In den Chelatring können unter Verdrängung des Brückenprotons Metallionen aufgenommen werden (6).
- 5) Mit Carbonylverbindungen können sich Thiazolidine bilden.



## Pharmakologie

An zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß auf Grund der großen Affinität von Schwermetallen zu Penicillamin chelierungsfähige Metalle gebunden und vorwiegend im Harn ausgeschieden werden. Dadurch können der Blutspiegel gesenkt und die Depots entleert werden.

Als weitere Wirkung des Penicillamins wurde die Depolymerisation von pathologischen Makroglobulinen beschrieben (7). Die Makromoleküle stellen Polymerisate aus Serumglobulinen dar, die durch Disulfidbrücken verbunden sind. Diese intermolekularen Disulfidbrücken werden durch Penicillamin gespalten, während die intramolekularen Disulfidbrücken unbeeinflusst bleiben (8).

Mit D-Penicillamin gelingt es infolge seiner hohen Sulfhydrylaktivität, das schwer lösliche Cystin, das bei der Cystinosis im Organismus abgelagert wird, in das leichter lösliche Penicillamin-Cysteindisulfid umzuwandeln und damit die Ausscheidung durch die Niere zu ermöglichen.

Durch Penicillamin konnten zum Beispiel Cystinsteine in vitro aufgelöst werden (9). Die größte Wirkung zeigte dabei eine 6 bis 8 %ige D-Penicillaminlösung bei einem pH von 6,5 bis 7.

Unter D-Penicillamin konnte im Tierversuch eine Anhäufung von löslichem und eine Abnahme von unlöslichem Kollagen in der Haut beobachtet werden.

Dazu werden zwei Wirkungsmechanismen diskutiert:

- 1) Penicillamin wirkt gegenüber Cystein antagonistisch.  
Cystein hemmt das Enzym Kollagenase und damit die Kollagenolyse.
- 2) Durch Penicillamin wird das kupferhaltige Enzym Amino-oxydase infolge Kupferchelatbildung inhibiert (10).  
Die Amino-oxydase soll für die Vernetzung des Kollagens verantwortlich sein.  
Nach neueren Untersuchungen (11) hemmt D-Penicillamin die Umwandlung von Tropokollagen in Praekollagen dadurch, daß der Einbau verschiedener Aminosäuren herabgesetzt und damit der Reifungsprozeß verlangsamt wird.

### Metabolismus und Ausscheidung

Infolge seiner Methylgruppen unterliegt D-Penicillamin dem Metabolismus weit weniger als zum Beispiel Cystein (12). Es wird durch das Cytochromsystem des Organismus oxydiert und als Disulfid im Harn ausgeschieden.

### Klinische Anwendung

#### Morbus Wilson

Bei der rezessiv vererbbaeren Wilson'schen Krankheit liegt eine Stoffwechselanomalie vor, die auf einem Mangel von Cäruoplasmin beruht. Dieser Enzymmangel führt zu einer Ablagerung von Kupfer im Organismus vor allem in Leber,

Gehirn, Nieren und Augen. Dadurch kommt es zu den charakteristischen Symptomen: Wilson'sche Lebercirrhose, Westphal-Strümpell'sche Pseudosklerose, Tubulusstörungen der Nieren und Kayser-Fleischer'scher Kornealring.

Das Mittel der Wahl ist bei dieser Krankheit D-Penicillamin, das über eine Chelatbildung eine gesteigerte Cupruresse und konsekutiv eine Reaktivierung von durch Kupfer blockierten Enzymgruppen bewirkt (13,14).

### Metallvergiftungen

#### Kupfer

Kupfervergiftungen sind selten. Doch in einem beschriebenen Fall einer Kupfersulfatvergiftung bei einem fünfjährigen Kind konnte D-Penicillamin mit gutem klinischen Erfolg eingesetzt werden (15).

#### Blei

Zahlreiche Untersucher konnten bei Bleivergiftungen durch D-Penicillamin einen starken Anstieg der renalen Bleiauscheidung nachweisen. Die noch besser wirksame Aethylen-diamintetraessigsäure (AeDTE) ist mit häufigen Nebenwirkungen, vor allem nephrotoxischen Erscheinungen, belastet. Daher ist das letztgenannte Mittel nur bei der akuten Bleivergiftung vorzuziehen, während das D-Penicillamin in allen chronischen Fällen vor allem auch wegen der oralen Applizierbarkeit das Mittel der Wahl ist (16).

## Quecksilber

Bei der akuten Quecksilberintoxikation, die schon zur schweren Nierenschädigung geführt hat, ist die Behandlung mit D-Penicillamin nicht mehr indiziert, sondern der Einsatz der künstlichen Niere erforderlich.

Bei der chronischen Vergiftung wurde das D-Penicillamin mit gutem Erfolg angewandt.

## Eisen

Mitteilungen über eine erhöhte Eisenausscheidung (17) durch Penicillamin hielten späteren Kontrolluntersuchungen nicht stand (18).

## Silber

Durch Penicillamin wird auch die renale Silberausscheidung erhöht. Bei einem Fall einer schweren Argyrie konnte eine Besserung der Symptome erreicht werden (19).

## Gold

Im Tierexperiment und bei einem Patienten, der infolge einer Goldvergiftung eine Psychose bot, konnte unter D-Penicillamin eine vermehrte Goldausscheidung nachgewiesen werden (20).

In der D-Penicillamintherapie der Goldintoxikation und der PCP nach vorausgegangener Goldbehandlung sind häufige Urinuntersuchungen und Nierenfunktionsprüfungen unerlässlich, da das mobilisierte Gold zur Nephrose führen kann (21).

Es sollte daher in diesen Fällen mit niedrigen Tagesdosen begonnen werden.

#### Cadmium

Die im Tierexperiment nachgewiesene erhöhte renale Cadmiumausscheidung unter D-Penicillamin kann schwere Nierenschädigungen verursachen (22).

#### Zink

Unter der Penicillaminbehandlung einer Cystinurie wurde eine stark erhöhte Zinkausscheidung festgestellt (23).

#### Cystinurie

Bei dieser rezessiv vererbbaeren Stoffwechselanomalie wird infolge einer verminderten Reabsorption von Cystin diese Aminosäure vermehrt ausgeschieden. Durch die Neigung des Cystins, im sauren Harn auszukristallisieren, kann es zur Nierensteinbildung kommen. Die Behandlung der Cystinurie und der Cystinnierensteine mit D-Penicillamin stellt einen echten klinischen Fortschritt dar, da einmal eine Verminderung der Cystinausscheidung und zum andern auch eine Auflösung von vorhandenen Nierensteinen beobachtet werden konnte (24).

#### Cystinosis

Bei dieser rezessiv vererbbaeren und prognostisch bisher infausten Stoffwechselkrankheit kommt es zur Ablagerung von Cystin in vielen Organen, zum Beispiel in Nieren,

Leber und Knochenmark. Die D-Penicillaminbehandlung dieses Leidens hat in einigen Fällen wahrscheinlich über eine Reaktivierung von Fermenten, die Sulfhydrylgruppen enthalten, zu einer Besserung des Krankheitsbildes geführt (25).

#### Makroglobulinämie Waldenström, Plasmozytom, Kälteagglutinin-krankheit

Nachdem nachgewiesen wurde, daß D-Penicillamin Makroglobuline depolymerisiert, wurde dieses Präparat auch zur Behandlung der Makroglobulinämie Waldenström und des Plasmozytoms eingesetzt. Eine Abnahme der Paraproteine wurde unter dieser Behandlung jedoch selten festgestellt (26). Man nimmt an, da in vitro-Versuche mit höherer Penicillaminkonzentration erfolgreich waren, daß der Mißerfolg auf einen zu niedrigen Wirkspiegel zurückzuführen ist (27). Dagegen konnte in der D-Penicillaminbehandlung der Kälteagglutininkrankheit eine deutliche Verminderung der für die Erkrankung charakteristischen Kryoglobuline beobachtet werden (28).

#### Hyperpigmentierung

Die durch Langzeitbehandlung von Phenothiazinpräparaten ausgelöste Hyperpigmentierung wird durch D-Penicillamin beeinflusst (29). Wahrscheinlich hemmt D-Penicillamin das kupferhaltige Enzym Tyrosinase, das bei der Synthese des Melanins wirksam ist.

## Nebenwirkungen

Während in tierexperimentellen Untersuchungen eine hohe Toxizität des L-Penicillamin und auch des Racemats DL-Penicillamin festgestellt wurde, fand man eine relativ gute Verträglichkeit des D-Penicillamin. Als Ursache der Toxizität des L-Penicillamin wird der sogenannte Antipyridoxineffekt angeschuldigt (30), eine Komplexbildung von Penicillamin und Pyridoxin (Vitamin B 6).

Die Inaktivierung des Vitamins führt zur Hemmung von Enzymsystemen, die das Vitamin B 6 als Koferment benötigen. Diese Wirkung wurde auch in geringem Maße für das D-Penicillamin beschrieben.

Andere Untersuchungen zeigten, daß L-Penicillamin eine kompetitive Hemmwirkung auf essentielle Aminosäuren bei der Proteinsynthese ausüben kann (31).

Unerwünschte Wirkungen des D-Penicillamin können hypothetisch durch eine mögliche Epimerisierung von D- in L-Penicillamin verursacht werden.

Folgende Nebenwirkungen wurden bisher beschrieben:

## Hauterscheinungen

Hautallergische Reaktionen, die eine Ähnlichkeit mit der Penicillinallergie aufweisen, wurden am häufigsten

beobachtet. Nach Absetzen des Mittels klangen diese Symptome innerhalb weniger Tage ab. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit D-Penicillamin ist danach durchaus möglich, sollte jedoch mit einschleichender Dosierung versucht werden.

### Fieber

Eine Fieberreaktion meist in den ersten Tagen der Behandlung kann allein oder mit Hauterscheinungen kurzzeitig auftreten. Meist führte eine Verminderung der Penicillamindosis zur Normalisierung der Körpertemperatur.

### Veränderungen des Blutbildes

Eine Verminderung der Leukozyten und Thrombozyten wurde wiederholt beobachtet; die Granulozytopenie ging meist unter weiterer D-Penicillaminbehandlung spontan wieder zurück. Es wird über drei Fälle von Agranulozytose berichtet, von denen einer letal ausging (32). Neben Thrombozytopenien wurden auch Thrombozytosen gesehen.

Häufiger wurde auch eine vorübergehende Eosinophilie ohne allergische Erscheinungen beobachtet.

Die Blutbildveränderungen stellen somit keine unbedingte Indikation zum Absetzen von D-Penicillamin dar (33). Doch ist vorübergehendes Absetzen bzw. eine Dosisreduktion sicherlich empfehlenswert.

### Nephrotoxische Symptome

Mehrere Untersucher berichten über Nierenschäden unter

Penicillamintherapie. In einem Fall (34) traten in Begleitung eines Exanthems eine Proteinurie, Hypalbuminämie und Ödeme auf, die nach Absetzen des Präparates wieder zurückgingen. Bei der Penicillaminbehandlung der Cystinurie sind die Urinuntersuchungen deshalb von besonderer Bedeutung, da oft schon eine Vorschädigung der Nieren besteht und die medikamentös ausgelöste erhöhte Cystinausscheidung zu einer zusätzlichen Schädigung führen kann. Alkalisierung des Urins und ganz geringe Anfangsdosierung sind daher unbedingt erforderlich. Auf die Bedeutung der Urinuntersuchungen bei der D-Penicillaminbehandlung der PcP nach vorangegangenen Goldkuren wurde bereits hingewiesen. Meist kündigt sich eine Nierenfunktionsstörung durch eine Proteinurie an. Ein sofortiges Absetzen des Präparates führt zum schnellen Abklingen der Symptome, während bei Fortsetzung der Therapie mit irreversiblen Schäden zu rechnen ist. Die Wiederaufnahme der Penicillaminbehandlung nach einmal beobachteter Nierenfunktionsstörung ist mit einschleichender Dosierung durchaus möglich (35).

#### Neurologische Erscheinungen

Die Beobachtung einer Neuritis nervi optici bei Verwendung von D-L-Penicillamin wird mit der Vitamin B 6-Komplexbildung bzw. der daraus resultierenden B 6-Hypovitaminose erklärt (36).

### Geschmacksempfindungsstörungen

Eine Dysgeusie, Hypogeusie bzw. eine vollständige Ageusie wurde von einem Teil der Patienten nach vier- bis sechswöchiger Behandlung angegeben. Dabei lagen meist metallische oder salzige Geschmackssensationen vor (37).

Vier bis sechs Wochen nach Absetzen des Präparates waren die Geschmacksstörungen wieder völlig abgeklungen. Durch erhöhte Kupferzufuhr in Form von geeigneten Nahrungsmitteln konnte eine schnellere Normalisierung der Dysgeusie beobachtet werden (38).

### Magenbeschwerden

Gastritisähnliche Beschwerden, oft verbunden mit Brechreiz, wurden von einigen Patienten angegeben. Die Beschwerden klangen oft schon ab, wenn das Präparat nach dem Essen mit reichlich Flüssigkeit eingenommen wurde.

### Folgerungen

Die beschriebenen Nebenwirkungen traten meist in den ersten Wochen nach Behandlungsbeginn auf, waren insgesamt relativ selten und zwangen nur in einem geringen Prozentsatz zum Absetzen des Präparates. Kontrollen des Blutbildes, der Thrombozytenwerte und der Urinstaten in regelmäßigen Abständen während der gesamten Penicillaminbehandlung sind unerläßlich und sollten während der ersten Wochen in möglichst kurzen Zeitabständen erfolgen. Einer Vitamin B 6-Hypovitaminose sollte durch die ständige

orale Gabe eines B 6-Präparates vorgebeugt werden.

Wenn sich in der Anamnese eine Bereitschaft zu allergischen Reaktionen erkennen läßt, sind Antihistaminica empfehlenswert.

## A z a t h i o p r i n

### Chemie

Azathioprin ist 6-(1-Methyl-4-nitro-imidazol-5-ylthio)-purin, ein heterocyclisches Mercaptopurinderivat, in dem ein substituierter Imidazolring an die Stelle des Wasserstoffs der Sulphydrilgruppe tritt. In vitro wird es durch Sulphydrilverbindungen und stark alkalische Substanzen gespalten und in 6-Mercaptopurin überführt.

### Pharmakologie und Metabolismus

Stoffwechseluntersuchungen beim Tier und beim Menschen haben ergeben, daß in vivo aus Azathioprin 6-Mercaptopurin (6-MP) abgespalten wird. Das 6-MP wird weiter zu verschiedenen oxydierten und methylierten Derivaten abgebaut; davon sind vor allem die hauptsächlich im Urin ausgeschiedene Verbindung Thioharnsäure und anorganische Sulfate zu nennen. Die Verhältnisse der verschiedenen Metabolite wechseln individuell in Abhängigkeit von den relativen Mengen der für den Abbau verfügbaren Fermente. Obwohl Azathioprin vorwiegend in Form metabolischer Abbauprodukte ausgeschieden wird, werden auch geringe Mengen der unveränderten Substanz und von 6-MP durch die Niere eliminiert, so daß die biologische Wirksamkeit sowie die Toxizität bei anurischen Patienten bis zum etwa

zweifachen der Norm erhöht sein können. Im 24-Stunden-Urin fanden sich bei Patienten ohne Nierenbeteiligung bis 2,2 % der Dosis an unveränderter Substanz, 1,3 bis 2,4 % als 6-MP, 8,7 bis 21,4 % als Thioharnsäure und etwa 20 % als Sulfate.

Wegen der sehr niedrigen Plasmakonzentrationen von Azathioprin und 6-MP nach oraler Gabe des Präparates und wegen zahlreicher rasch auftretender schwefelhaltiger Metaboliten ist es bisher nicht möglich gewesen, Plasmakonzentrationen dieser Substanzen auch nur mit annähernder Genauigkeit zu bestimmen. Wenn dies auch möglich wäre, würden die Befunde wenig Aussagekraft hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit oder Toxizität von Azathioprin besitzen. Die Wirksamkeit des Präparates hängt von seiner Umwandlung in 6-MP ab, sowie von dem Grade, in dem 6-MP in seine wirksame Form, das Ribonucleotid Thioinosinsäure, umgewandelt wird. Die Konzentration dieses Ribonucleotids im Gewebe bestimmt die Toxizität gegenüber der sich schnell teilenden Zelle. Bis heute ist es nicht möglich gewesen, eine Methode für die Messung der sehr niedrigen Konzentrationen dieses Nucleotids im Gewebe zu entwickeln, die für klinische Zwecke brauchbar wäre. Die toxischen Einflüsse der Thioinosinsäure auf die Zellteilung wirken noch fort, lange nachdem die Substanz und ihre Metaboliten aus der Zirkulation verschwunden sind (39).

### Klinische Anwendung von Azathioprin

Bei allen Autoimmunkrankheiten bzw. Krankheiten immunologischer Genese, sowie nach allen Organtransplantationen ist eine Behandlung mit einer immundepressorischen Substanz (zum Beispiel Azathioprin) indiziert. Azathioprin wurde bereits erfolgreich eingesetzt in der Therapie des Lupus erythematodes disseminatus, der autoimmunhämolytischen Anämie (40), der chronischen idiopathischen thrombopenischen Purpura, der Panarteriitis nodosa, der Dermatomyositis, der Sklerodermie etc. Ausgehend von der Vorstellung, daß bei der chronisch-aggressiven Hepatitis und speziell bei der Sonderform der lupoiden Hepatitis autoimmunologische Vorgänge eine wesentliche Rolle spielen, hat in letzter Zeit auch bei dieser Krankheit die Behandlung mit immunsuppressiven Substanzen Bedeutung erlangt, insbesondere die Therapie mit Azathioprin.

Ebenso wurde von einer erfolgreichen Behandlung des kortikoidresistenten nephrotischen Syndroms mit Azathioprin berichtet (41,42). Die günstigsten Therapieresultate wurden da erzielt, wo histologisch eine membranöse oder perimembranöse Glomerulonephritis vorlag; bei Vorliegen einer proliferativen Glomerulonephritis wurden dagegen weniger Erfolge gesehen.

In der Behandlung der Colitis ulcerosa wurde Azathioprin mit zur Teil guten klinischen Erfolgen angewandt (43);

wie bei allen Krankheiten mit autoimmunologischer Pathogenese wurden um so bessere Resultate erzielt, je frühzeitiger die Behandlung begann. Auch bei dieser Krankheit wurde erst durch das gute Ansprechen auf Corticosteroide der Verdacht geweckt, daß Autoantikörperreaktionen eine wesentliche Rolle spielen könnten. Inzwischen sind autoimmunologische Phänomene nachgewiesen. Während nach Beendigung der alleinigen Corticoidtherapie der Colitis ulcerosa die Rezidivquote hoch war, sind mit Azathioprin wesentlich mehr Dauererfolge zu erzielen.

### Nebenwirkungen

Die Veränderungen des peripheren Blutbildes, u.a. der weißen Reihe, verlangen die größte Aufmerksamkeit während der Behandlung mit Azathioprin. Die beobachteten Leukozytendepressionen sind dosisabhängig, so daß die Behandlung bei Absinken der Leukozyten unter 3000 oder 4000/mm<sup>3</sup> meist mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden kann. Ein Absetzen des Präparates ist nur selten erforderlich. Häufige und regelmäßige Blutbildkontrollen sind zur Bestimmung der Behandlungsdosis unerlässlich, da bei nicht rechtzeitig erfolgender Dosisreduktion irreversible myelotoxische Schäden bis zur Form von Pancytopenien auftreten können (44).

Unter Azathioprin besteht eine erhöhte Infektionsgefahr infolge einer Schwächung der körpereigenen Abwehrmechanismen. Genaue Untersuchungen zum Ausschluß z.B. einer

stummen chronischen Pyelonephritis sind daher unbedingt vor Behandlungsbeginn durchzuführen.

Gastrointestinale Symptome vor allem gastritische Beschwerden, werden von einem Teil der Patienten angegeben und zwingen manchmal zum vorübergehenden Absetzen des Präparates.

Bei einer Niereninsuffizienz sollte die Dosis entsprechend den Clearanceeinschränkungen verringert werden, da Azathioprin bzw. seine Metabolite zum größten Teil renal ausgeschieden werden.

## Podophyllinderivate: SP - I und SP - G

### Chemie

Aus dem harzreichen Extrakt der Podophyllum-Rhizomen wurde als Hauptkomponente das Podophyllotoxin isoliert, dessen Strukturformel 1950 bestimmt wurde (45). Durch Öffnung des Laktonringes von Podophyllotoxin mit Hydrazin und Äthylierung gewinnt man das Äthylhydrazid der Podophyllinsäure, das als SP-I bezeichnet wird. Das SP-G enthält dagegen die Podophyllum-Glucoside.

### Pharmakologie und Metabolismus

In vitro bewirken SP-I und SP-G an Fibroblastenkulturen einen Mitosestop in der Metaphase. Das führt zur Anhäufung von frühen und zum Verschwinden von späten Teilungsphasen.

In vivo konnte tierexperimentell ebenfalls eine antimitotische Wirkung nachgewiesen werden (46). Beim Hund wurden ein totaler Stop der Spermiogenese auf der Stufe der Spermatogonien bzw. multiple Kernpyknosen und blockierte Mitosen in den Ovarien gefunden. Ähnliche Bilder zeigten sich in der Darmmucosa, in den Lymphknoten und in der Milz. Bei tumortragenden Tieren war nach einer parenteralen Zufuhr des SP-I und SP-G ein mehrstündiger vollständiger Mitosestop nachweisbar.

Die Resorption des SP-I im Magendarmtrakt ist gering. Im Urin wurden beim Tier nach peroraler Applikation nur 3,5 %, im Kot hingegen 88,6 % gemessen. Nach intravenöser Injektion erscheinen innerhalb von 48 Stunden 29 % im Urin, im Kot 67 %, was gemeinsam mit anderen Untersuchungen für eine starke Ausscheidung mit der Galle spricht. Beim Menschen werden nach oraler Applikation ca. 55 % vom SP-G und nur ca. 10 % vom SP-I resorbiert (47).

### Klinische Anwendung

SP-I und SP-G werden seit langem mit unterschiedlichem Erfolg in der Geschwulsttherapie angewandt. Genaue Vergleichsuntersuchungen mit Kontrollgruppen von Karzinomkranken, die mit anderen Cytostatica behandelt wurden, liegen noch nicht vor. Objektivierbare Tumorrückbildungen ließen sich in 23,6 % sicher nachweisen. Am günstigsten reagierten kleinfleckige pulmonale und ossäre Mamma- oder Bronchialkarzinommetastasen (48).

### Nebenwirkungen

Bei oraler Applikationsweise (SP-G) stehen gastrointestinale Beschwerden, vor allem Durchfälle, Übelkeit und Erbrechen, im Vordergrund, sie zwingen manchmal zum Absetzen des Präparates.

Bei der intravenösen Injektionen (SP-I) werden ebenfalls, vor allem bei jüngeren Patienten, gastrointestinale Symptome beobachtet.

Die Schädigung des hämatopoetischen Systems ist gering;  
eine Leukozytendepression wird praktisch nur unter höchsten Dosen, die nur intravenös applizierbar sind, gesehen.  
Sehr selten wurde ein leichter Haarausfall beobachtet.

## Cyclophosphamid

### Metabolismus und Pharmakologie

Das Cyclophosphamid entsteht durch Kopplung der Lost-Gruppe an Phosphorsäure.

In vitro ist Cyclophosphamid unwirksam, im Organismus wird es unter Freisetzung des aktiven Amins in die aktive Wirkform umgewandelt.

Die Umwandlung erfolgt bevorzugt in der Leber, lediglich in der Lunge und der Niere ist noch eine geringe Aktivierung nachweisbar (49).

Der primäre Metabolit ist ein Anion und enthält die intakte Mor-lost-Gruppierung. Er entsteht durch Öffnung des Propanolaminophosphorsäureamid-Ringes und zerfällt spontan, doch relativ langsam, in Mor-lost und N-2-Chloraethylaziridin. Der aktivierte Metabolit ist stark hydrophil, die Permeabilität durch die Zellmembran infolgedessen gering.

Bei ausreichend hohen Dosen von Cyclophosphamid ist eine antikörperhemmende Wirkung statistisch signifikant. Es wird die Ansicht vertreten, daß Cyclophosphamid nicht nur die Induktion von antikörperbildenden Zellen hemmt, sondern auch die bereits stoffwechselaktiven jungen und reifen Plasmazellen beeinflusst (50).

Aus zahlreichen Untersuchungen wurde gefolgert, daß die

tumor- und antikörperhemmende Wirkung letztlich auf einer Herabsetzung der DNS-Synthese beruht.

### Klinische Anwendung

Cyclophosphamid hat sich in der Tumorthherapie bewährt. Der Behandlung in Form von relativ geringen intravenösen Tagesdosen hat man in der letzten Zeit immer mehr die Stoßtherapie vorgezogen.

Auf Grund seiner antikörperhemmenden Wirkung wurde Cyclophosphamid mit relativ gutem Erfolg bei Organtransplantationen (51) und in der Behandlung von Autoimmunopathien (52) eingesetzt. In den letzten Jahren wurde von verschiedener Seite über relativ gute Resultate in der Behandlung schwerer PcP-Fälle berichtet (53).

### Nebenwirkungen

Die Wirkung auf das hämatopoetische System ist vor allem an der dosisabhängigen, reversiblen Leukozytendepression im peripheren Blut erkennbar. Im Knochenmarkspunktat ist die Granulozytopoese am stärksten betroffen (54). Auch die Megakariozytenzahlen sind deutlich vermindert. Nach Absetzen des Präparates kommt es zu einer kompensatorisch vermehrten Granulozytenpoese und zur Normalisierung der Erythro- und Thrombozytopoese, die Lymphozytenzahlen liegen dagegen unter dem Ausgangswert.

Blutbildkontrollen, vor allem Kontrollen der Gesamtleuko-

zytenzahl, sind unter der Behandlung mit Cyclophosphamid zur Festsetzung der Dosierung und wegen eines rechtzeitigen Einleitens einer prophylaktischen Antibiotikatherapie bei ausgeprägter Leukopenie regelmäßig durchzuführen. Da das gesamte Immunsystem außer Kraft gesetzt wird, ist die Infektionsgefahr erhöht.

Die Nebenwirkungen von seiten des Magendarmtraktes wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen lassen sich meist mit Antiemetica gut beherrschen. Die bei der oralen Applikationsweise auftretenden gastritischen Beschwerden sind ebenfalls meist mit geeigneten Antacida zu beeinflussen.

Unter der Stoßtherapie tritt nach der zweiten oder dritten Injektion praktisch immer ein Haarausfall auf, der jedoch immer voll reversibel ist.

Bei dieser Behandlungsform beobachtet man auch manchmal vorübergehende cystitische Beschwerden, ganz ausnahmsweise auch stark hämorrhagische Cystitiden. Harnblasenspülungen mit Actihämyl<sup>R</sup> wirkten bei dieser Komplikation sehr günstig.

## A n t i l y m p h o z y t e n s e r u m

WOODRUFF und ANDERSON haben 1963 heterologe Immunseren gegen Lymphozyten (Antilymphozytenserum = ALS) als neue immunsuppressive Methode erstmals tierexperimentell angewandt (55). Seitdem ist ALS vielfach vor allem zur Verhinderung der Abstoßungsreaktion nach Organtransplantationen mit überraschend guten Erfolgen eingesetzt worden (56). Außerdem konnte man die tierexperimentelle Erzeugung von Autoimmunerkrankungen durch Gabe von ALS verhindern (57).

### Methode zur Gewinnung von ALS

Durch die Ductus-thoracicus-Drainage bei Patienten, die für eine Transplantation vorgesehen sind, oder aus dem peripheren Blut von Patienten mit chronischer Lymphadenose werden Lymphozyten gewonnen, die zur Immunisierung von Pferden dienen. Mit Milz- und Thymuszellen wird ebenfalls immunisiert, wobei jedoch ein Tier jeweils nur eine Zellart erhält. Nach mehrmaligen intravenösen oder subcutanen Injektionen über meist 8 bis 10 Wochen, in Abhängigkeit von der Titerhöhe, erfolgte die Blutentnahme zur Serungewinnung genau 10 Tage nach der letzten Injektion (58).

Anschließend wird eine umfangreiche in vitro-Testung durchgeführt. Agglutinationsteste dienen zur Bestimmung von Antikörpern gegen Lymphozyten und Granulozyten, die KBR zur Bestimmung von antithrombozytären Antikörpern.

Durch Absorptions- und Elutionsversuche werden verschiedene Antikörpergruppen bestimmt und z.B. die antithrombozytären Antikörper entfernt. Die Antikörper gegen Lymphozyten erreichen Titerstufen bis zu 1 : 64 000 und mehr. Diese Antikörper reagieren auch mit Granulozyten, wie umgekehrt Antiseren, die durch Immunisierung mit Leukozyten gewonnen werden, mit Lymphozyten reagieren. Dabei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Lymph- und Leukoagglutinationstiter (59). Mit der Immunelektrophorese und der säulenchromatographischen Auftrennung der Immunsereen waren fast die gesamten Antikörper in der  $\gamma$ -Globulinfraktion und zwar in den IgG-, IgA- und IgM-Bereichen nachweisbar.

#### Verträglichkeit der Antilymphozytenseren

Die Verträglichkeit der so gewonnenen Immunsereen (AIS) bzw. der  $\gamma$ -Globulinfraktionen (ALG) ist beim Menschen bei der intravenösen Applikationsweise im allgemeinen gut. Fieberreaktionen unmittelbar nach oder noch während der Infusion werden auf die Antigen-Antikörperreaktion mit der konsekutiven Zerstörung von Zellen zurückgeführt. Im Blutbild zeigt sich jeweils eine starke Lymphopenie, die unmittelbar nach der Infusion am ausgeprägtesten ist. Die Zahl der kleinen Lymphozyten steigt in den ersten Behandlungstagen bis zur nächsten Applikation wieder an, wobei eine immer geringer werdende Erholungstendenz erkennbar ist. Nach etwa 12 bis 14tägiger Behandlung stei-

gen die Lymphozytenzahlen meist allmählich wieder an, sprechen also auf die ALS-Gabe nicht mehr in dem selben Maße an. Man erklärt dies mit der Produktion von nicht immunkompetenten Lymphozyten. Unterschiedlich ist die Wirkung auf die Granulozyten und Thrombozyten. Beide können ebenfalls stark vermindert werden.

Allergische Reaktionen in Form von urtikariellen Erscheinungen bis hin zum anaphylaktischen Schock sind immer zu befürchten. Meist deutet eine allmähliche Zunahme der Eosinophilen auf eine Allergisierung hin. Auch läßt sich im Diffusionstest nach OUCHTERLONY die Antikörperbildung gegen Pferdeeiweiß relativ einfach kontrollieren. Nach Auftreten dieser Vorboten sind, um einem anaphylaktischen Schock vorzubeugen, ein kurzfristiges Absetzen des Mittels und die Durchführung von Desensibilisierungsmaßnahmen dringend anzuraten. Oft gelingt die Desensibilisierung und die Therapie kann wieder mit normaler Dosierung fortgesetzt werden. Wegen der hohen Allergisierungsquote mit der nicht so seltenen Konsequenz, die Behandlung ganz abbrechen zu müssen, hat man sich in der jüngsten Zeit dazu entschlossen, die ALS-Behandlung mit anderen immunsuppressiven Maßnahmen zu kombinieren (BREIDEL, LAND, persönliche Mitteilung).

### Klinische Anwendung

Neben der Behandlung von Autoimmunerkrankungen und der Immunsuppression bei Organtransplantationen bietet sich

als dritter Indikationsbereich die Behandlung von hämatologischen Erkrankungen an, z.B. Lymphadenose und Lymphogranulomatose. Bei dieser letztgenannten Indikation verspricht man sich vom ALS eine Zerstörung der pathologischen Zellen und die Verhinderung ihrer Neubildung.

## DAS PRINZIP DER IMMUNREAKTION

Nach den heute gültigen Vorstellungen (60) unterteilt man die Immunreaktion in drei wesentliche Phasen:

- 1) Antigen-Erkennung (Afferenter Bogen)
- 2) Übertragung der antigenen Information an kleine Lymphozyten, Transformation der Lymphozyten in große sogenannte Immunoblasten, Proliferation und Differenzierung in Plasmazellen, die die spezifischen humoralen Antikörper bilden, oder Differenzierung in Effektorlymphozyten (Zentrale Komponente)
- 3) Reaktion der zirkulierenden Antikörper (Soforttyp) oder der sensibilisierten Lymphozyten (Spättyp) mit dem Antigen, das meist an Zellen (Organzellen, Leukozyten usw.) gebunden ist (Efferenter Bogen)

### 1) Afferenter Bogen

Die antigene Substanz wird im Organismus von den Makrophagen aufgegriffen und durch deren lysosomale Enzyme in die "antigene Information" (spezifische Ribonukleinsäure = messenger-RNS, RNS-AG-Komplexe) umgewandelt.

Diese oder eventuell auch das unveränderte Antigen wird von den Rezeptoren antigensensibler Lymphozyten aufgenommen.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, welche Sub-

stanz vom Organismus als Antigen erkannt wird und welche Eigenschaften ein Antigen besitzt.

Nach der üblichen Definition ist ein Antigen ein Stoff, der spezifische Antikörper erzeugen kann. Die Antikörper können das entsprechende Antigen spezifisch binden. Diese Reaktion kann eine Neutralisation des Antigens, aber auch einen Impuls zur Auslösung einer entzündlichen, sogenannten allergischen Reaktion bedeuten. Wenn jedoch z.B. ein Antigen vor der immunologischen Reife (in der Embryonalzeit) verabreicht wird, werden weder sofort noch später nach erneuter Zufuhr des gleichen Antigens Antikörper gebildet. (Spezifische Immuntoleranz) (61). Es werden somit den Antigenen vier verschiedene Wirkungen zugeschrieben; sie sind imstande,

- a) eine Antikörperbildung auszulösen (Immunogenität),
- b) die spezifischen Antikörper zu neutralisieren,
- c) durch die Antigen-Antikörper-Reaktion eine entzündliche (allergische) Reaktion auszulösen,
- d) als sogenanntes Tolerogen wirksam zu werden, d.h. eine spezifische Immuntoleranz zu erzeugen.

Bezüglich des chemischen Aufbaus eines Antigens konnte schon LANDSTEINER zeigen, daß Änderungen von Proteinmolekülen z.B. durch Deamination, Acetylierung oder Denaturierung einen wesentlichen Einfluß auf die Antigenität ausüben (62). Ferner wies er nach, daß durch Bindung von chemischen Substanzen an Aminogruppen der Proteine die

immunogene Wirkung des Proteins verändert wird; es werden dadurch Antikörper erzeugt, die für die eingeführte Substanz spezifisch sind. Für dieses Phänomen wurde der Begriff des Antigen determinanten eingeführt. Ein Antikörper reagiert nur mit dem an das Proteinmolekül gebundenen Antigen determinanten.

Von LANDSTEINER wurde auch der Haptenbegriff aufgestellt. Ein Hapten kann nur in Verbindung mit einem Proteinmolekül Antikörper erzeugen, aber allein, d.h. ohne Verbindung mit den Proteinmolekülen, mit dem spezifischen Antikörper reagieren.

## 2) Zentrale Komponente

Nach der Aufnahme der antigenen Information - eventuell in intrazellulär gelegene Lysosome - wandeln sich die kleinen Lymphozyten in große Pyroninophile Zellen (Immunoblasten) um und beginnen massiv zu proliferieren. Es können sich abhängig von Art und Applikationsweise des Antigens aus dem Immunoblasten zwei Zelltypen entwickeln:

a) Plasmazellen, welche die spezifischen humoralen Antikörper, zunächst vom 19-S-Typ (Makroglobuline), dann vom 7-S-Typ (IgG-Globuline) bilden,

b) sensibilisierte kleine Lymphozyten (Effektorzellen), die die Eigenschaften von Antikörpern haben, d.h. spezifisch mit den entsprechenden Antigenen reagieren. Dieser Vorgang der sogenannten zellulären Hypersensibilität wird vom Thymus als übergeordnetem Kontrollorgan gesteuert, der

mit humoralen Faktoren die Lymphozyten immunkompetent macht.

### 3) Efferenter Bogen

Die spezifischen Antikörper reagieren mit dem Antigen. Folgende vier Reaktionsmöglichkeiten müssen dabei unterschieden werden:

- a) Das Antigen reagiert mit einem humoralen Antikörper; die Folge der Antigen-Antikörperreaktion kann eine reversible oder auch irreversible Schädigung an der Zelle sein.
- b) Die Reaktion läuft direkt an der Zelle dadurch ab, daß der Antikörper oder das Antigen an der Zelloberfläche adsorbiert wird, wie bei zytophilien Antikörpern und zytotropen Antigenen oder bei zellulären Antikörpern.
- c) Die Zelle selbst oder ihre Organellen stellen Antigene dar, gegen welche humorale Antikörper gebildet werden. Die daraufhin stattfindende Antigen-Antikörperreaktion verursacht generell einen Zellschaden.
- d) Zellen können als Ganzes immunogenetisch gegeneinander gerichtet sein dadurch, daß eine Zelle als Antigen und eine andere als Antikörper fungiert, die die als Antigen wirksam gewesene Zelle lytisch zerstört. Von einer sogenannten contactual agglutination spricht man, wenn ein humoraler, zytophiler Antikörper an Lymphozyten adsorbiert wird und die primär sensibilisierende Zelle von den mit Antikörpern beladenen Lymphozyten zerstört wird.

Jede dieser vier möglichen Reaktionsformen kann an der Zelle und im Gewebe sowohl nur katabole oder nur anabole als auch beide Vorgänge zusammen im gleichen Organismus auslösen. Die anabolen Erscheinungen können in einer erhöhten Phagozytose, gesteigerter intrazellulärer oder lokomotorischer Mobilität, in einer Zunahme der Mitoserate und einer Bildung von Riesenzellen bestehen. Die katabolen Vorgänge an der Einzelzelle führen unabhängig davon, ob es sich um freie, zellständige oder zytotoxische Antikörper handelt, immer zu dem selben Bild.

Infolge der Irritation einer Zelle durch eine Antigen-Antikörperreaktion wird unter Strukturumwandlung der Lipoidmembranmoleküle in der Zelloberfläche Acetylcholin freigesetzt. Die Acetylcholinwirkung führt zu einer Permeabilitätserhöhung, somit zum Eintritt von Natrium- und zum Austritt von Kaliumionen. Zu einer Eskalation dieser Vorgänge und zur Schädigung der Zelloberfläche kommt es durch den Komplementverbrauch der Antigen-Antikörperglobeuline; das Eindringen ins Zellinnere wird also durch die Mitbeteiligung des Komplements möglich. Nach der Zellmembran werden die Zellorganellen (Mitochondrien, Lysosomen, Golgi-Apparat, Kernmembran usw.) von den lytischen Substanzen angegriffen. Es kommt zunächst infolge Verteilungsstörungen von Wasser und Elektrolyten zur vakuolären Degeneration des Zytoplasmas und zur körnigen Trübung, dann zur Zerstörung der Mitochondrien und Lysosomenmembranen, wobei der Energiestoffwechsel der Zelle blok-

kiert ist, der Enzymstoffwechsel der Lysosomen gestört und der Strukturabbau der Zelle herbeigeführt wird (65).

Diese Schadensphänomene sind z.B. beim typus erythematodes an den Leukozyten zu beobachten. Hier findet man eine Vielfalt von katabolen Vorgängen, von der Agglutination bis zur Leukolyse, von der Homogenisierung des Leukozytenkerns durch antinukleäre Antikörper bis zur darauf folgenden Phagozytose durch andere Leukozyten und der Entstehung der LE-Zelle. An sensibilisierten Leukozyten sind als erste Anzeichen ihrer Schädigung eine Abrundung der Zellfortsätze, Vakuolenbildung im Zytoplasma und eine Ausschwemmung und Agglutination der Granula zu erkennen. Dann wird das Chromatin aus dem Kern ausgestoßen und Nekrose oder Nekrolyse folgen als weitere Phänomene.

Die Erythrozyten können Antigene und Antikörper an ihrer Oberfläche adsorbieren oder selbst als Antigen oder Autoantigen wirken. Es kommt durch die Reaktion an ihrer Oberfläche zur Agglutination, Lyse und Opsomierung; letztere ist an ihrer Folge, der Phagozytose durch andere Zellen, erkennbar. Antierythrozytäre Antikörper schädigen die Oberfläche membran; die daraus resultierende Permeabilitätsänderung führt zu dem Bild der Sphärozytose, das für die hämolytischen Anämien charakteristisch ist.

Im Gewebe wird als Folge einer Antigen-Antikörperreaktion die Entzündung als sogenannte hyperergische Entzündung

erkennbar. Bei präzipitierenden Antikörpern wird sie durch die Antigen-Antikörperkomplexe ausgelöst, die entzündungserregend, permeabilitätssteigernd für Exsudat, Leukozyten und andere weiße Blutzellen wirken. Die Antigen-Antikörperkomplexe werden unmittelbar um die kleinen und kleinsten Gefäße abgelagert, wo sie auch mit der Fluoreszenzmikroskopie nachweisbar sind. Hier werden sie zum großen Teil von den auswandernden Leukozyten phagozytiert. Wenn zellständige Antikörper vorliegen, führen zelluläre Reaktionen durch Histaminfreisetzung zur Dilatation der Kapillaren und somit ebenfalls zur Kreislaufstörung im Kapillarbereich. Bei den folgenden katabolen Vorgängen, vor allem letztlich beim Zelluntergang, werden entzündungserregende Mediatoren freigesetzt, die die hyperergische Entzündung auslösen.

Grundsätzlich werden als Folgen der Antigen-Antikörperreaktion im Gewebe eine vaskuläre (Sofortreaktion) und eine zelluläre Reaktion (Spätreaktion) unterschieden.

Bei der vaskulären Reaktion sind Endothel und Muskelzellen im Bereich der Endstrombahn die reagierenden Teile. Die Endothelzelle kann bis zur Verlegung des Kapillarlumens schwellen, die Muskelzelle mit ihrer Kontraktion die Gefäßlichtung verringern. Folgen der Durchströmungsänderung können Ödem, Exsudatbildung und Blutung sein. Im Arthusphänomen, dem Prototyp der vaskulären Reaktion, spielen die Leukozyten eine wesentliche Rolle. Sie agglu-

tinieren mit ihren Oberflächen intrakapillär und bilden Mikrothromben, die an den Endotheloberflächen haften. Mit der Bildung von Mikrothromben reagieren auch die Thrombozyten.

Bei der Spätreaktion kommt es zur Zellproliferation. Zellen, die zellständige Antikörper nach einer Sensibilisierung gebildet und dann einen erneuten Kontakt mit dem Antigen bekommen haben, beginnen zu hypertrophieren und zu proliferieren, Riesenzellen und Epitheloidzellen zu bilden; Histiozyten, Retikulum- und Adventitiazellen formen sich dabei um.

In Abhängigkeit von der Reaktionsstärke des Organismus und dem Antigen kann es neben der Zellproliferation auch zur Zytolyse und Nekrose kommen. Dann finden sich auch Reaktionen der Endstrombahn, wie sie für die vaskuläre Reaktion typisch sind. Somit ist eine scharfe Trennung zwischen Früh- und Spätreaktion nicht möglich (65).

## M Ö G L I C H K E I T E N D E R I M M U N S U P P R E S S I V E N T H E R A P I E

Eine Beeinflussung der Immunreaktion ist in den genannten drei Phasen möglich. Im Bereich des afferenten Bogens spricht man von der afferenten Hemmung, die man von der zentralen und der efferenten Hemmung entsprechend der Unterteilung der Immunreaktion voneinander abgrenzt.

Eine Übersicht über die möglichen immunsuppressiven Maßnahmen gibt die Abbildung 1 (FINK) (60).

Die afferente Hemmung kann z.B. in der Blockierung der Antigenfreisetzung oder der Abschwächung der Antigenwirkung bestehen. Letzteres wird vor allem als vorbereitende Maßnahme für Organtransplantationen in vielfacher Variation durchgeführt (z.B. Inkubieren des Transplantats in Empfängerserum vor der Übertragung) (66).

Mit einer zytostatischen Behandlung kann die Zahl der Makrophagen reduziert, mit Röntgenbestrahlungen und Corticosteroiden ihre digestive Funktion geschwächt werden (67). Die immunkompetenten Lymphozyten werden ebenfalls durch Bestrahlung (z.B. extrakorporale Blutbestrahlung), Ductus-thoracicus-Drainage, Antilymphozytenserum, Alkylantien und Steroide vermindert (68).

Die zentrale Hemmung umfaßt die Beeinflussungsmöglichkeiten des komplexen Sensibilisierungsprozesses. Die

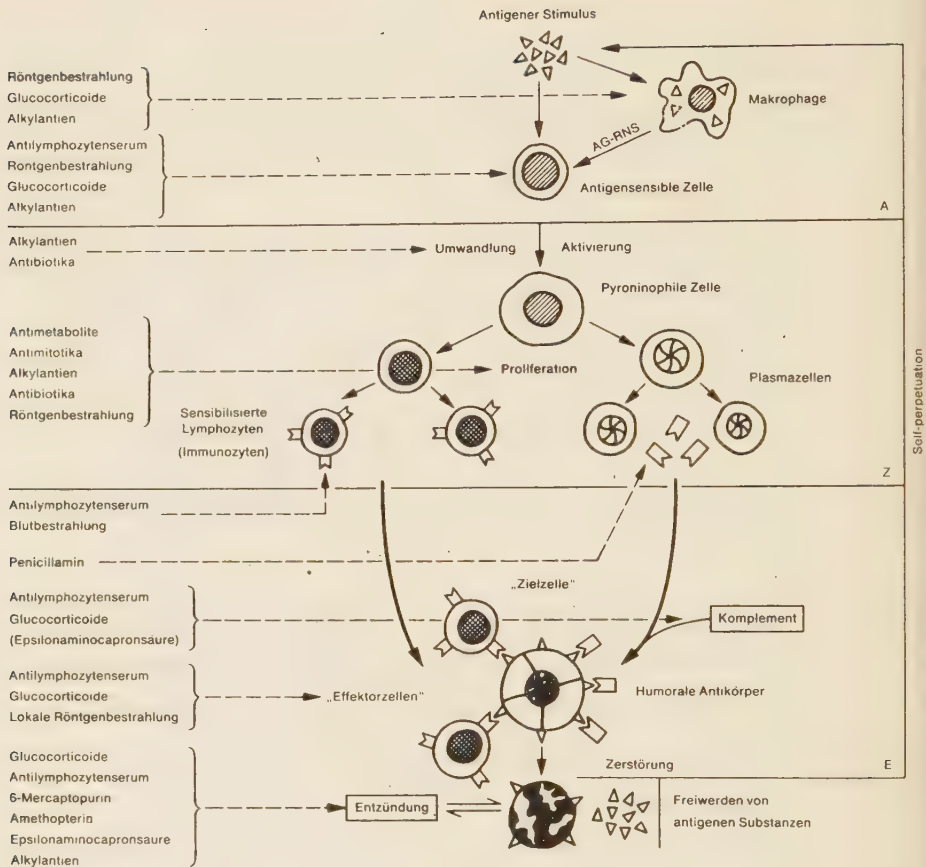


Abbildung 1. Immunsuppressive Maßnahmen

Transformationsphase der Lymphozyten nach Aufnahme der antigenen Information, die anschließende Proliferation und Differenzierung in antikörperbildende Plasma- oder Effektorzellen bieten wegen der zahlreichen Stoffwechselvorgänge vielfache Angriffspunkte. Hier wird die gesteigerte DNS-, RNS- und Proteinsynthese durch die kompetitive Hemmwirkung von Antimetaboliten (z.B. 6-Mercaptopurin oder Amethopterin), durch Alkylantien, Antimitotica (Podophyllin) und Antibiotica

(Actinomycin, Vincaderivate und Chloramphenicol) empfindlich gestört. Das Endoxan hemmt die Umwandlung der Lymphozyten in Immunoblasten wahrscheinlich durch eine Beeinflussung der RNS-Synthese (69), während das Methotrexat (ein Folsäureantagonist) die Teilung der Immunoblasten wahrscheinlich durch eine Blockierung der DNS-Synthese unterdrückt. Hier greifen auch die Purinanaloge wie 6-Mercaptopurin und Azathioprin an. Außerdem beeinflussen diese Substanzen die DNS-gesteuerte messenger-RNS-Synthese, durch die mit der Bildung der antigenen Information der Sensibilisierungsprozeß eingeleitet wird. Ähnlich wirkt wahrscheinlich auch das Aktinomycin, während die anderen Antibiotica wie Chloramphenicol, Streptomycin und Puromycin die Proteinsynthese beeinflussen (70).

Die efferente Hemmung zielt unter anderem auf die zirkulierenden Antikörper bzw. Effektorzellen, die mit dem Antigen reagieren, und auf das Komplement, das zur Antigen-Antikörperreaktion benötigt wird. Die Antikörper, die aus Immunglobulinen der 19-S-Makroglobulinklasse bestehen, werden durch Penicillamin depolymerisiert. Das Antilymphozytenserum zerstört die Effektorzellen. Mit komplementhemmenden Substanzen (z.B. Steroide) wird die Antigen-Antikörperreaktion beeinflusst (71).

Ist bereits eine Antigen-Antikörperreaktion abgelaufen, kommt es infolge des Zelluntergangs zu Entzündungs- bzw. allergischen Reaktionen des Organismus. Diese Vorgänge sind durch Antiphlogistica (z.B. Pyrazolon, Steroide) zu beeinflussen.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### Material und Methodik

59 Patienten mit verschiedenen rheumatischen Krankheiten wurden in der Rheumaambulanz der Universitätspoliklinik in München untersucht und mit verschiedenen immunsuppressiven Substanzen behandelt; fünf von diesen wurden während stationärer Behandlung von uns konsiliarisch betreut. Oft waren es fortgeschrittene Stadien von vorbehandelten Fällen, die auf die übliche antirheumatische Behandlung nicht mehr gut ansprachen bzw. bei denen der Versuch gemacht werden mußte, die Steroiddosis abzubauen, um die gefährlichen Spätwirkungen einer längeren Steroidbehandlung zu verhindern.

In unserem Krankengut sind einige Patienten mit Kollagenosen. Diese Patienten kamen meist wegen ihrer Arthralgien und passageren Arthritiden in unsere Rheumaambulanz oder sie wurden nach stationärer Behandlung von uns weiter betreut.

Von den 59 Patienten wurden 28 mit D-Penicillamin, 25 mit Azathioprin, zwei mit SP-I (Proresid<sup>R</sup>), drei mit Cyclophosphamid und eine Patientin mit Antilymphozytenserum behandelt.

Folgende Laboruntersuchungen waren bei allen in der Rheumaambulanz betreuten Patienten vorgesehen: vor und

nach, sowie alle 8 Wochen während der Behandlung Rheumafaktor, BKS, Serumelektrophorese, außerdem vor und nach, sowie alle 8 bis 14 Tage während der Behandlung Hämoglobin, Leukozyten- und Thrombozytenzählung, Differentialblutbild und Urinstatus. Die Kontrolluntersuchungen wurden wegen technischer Schwierigkeiten nicht immer in der angegebenen Häufigkeit durchgeführt.

Zur Bestimmung des Rheumafaktors (RF) wurden zwei verschiedene Methoden angewandt. Außer dem Latex-Tropfen-Test (LTT) mit dem im Handel erhältlichen Latex-RF-Reagens wurde zur quantitativen Bestimmung der Rheumafaktoraktivität die Methode von MATHIES benutzt (72), die auf folgendem Prinzip beruht:  $\gamma$ -Globulin-beladene Latexpartikel agglutinieren in rheumafaktorhaltigem Patientenserum. Die agglutinierten Latexpartikel werden durch Zentrifugieren sedimentiert. Die optische Dichte des Überstands, die photometrisch bestimmt wird, vermindert sich somit in Abhängigkeit von der Agglutinationsstärke, die in Prozenten angegeben wird.

Die Stadieneinteilung der rheumatischen Erkrankungen erfolgte nach dem Schema von STEINBROCKER, der die Funktionseinschränkung als Beurteilungsgrundlage benutzt. Danach bedeutet:

Stadium I: Volle funktionelle Kapazität, alle üblichen Verrichtungen können ohne Behinderung ausgeführt werden.

Stadium II: Die funktionelle Kapazität reicht für die

normalen Tätigkeiten aus, obwohl schon eine Behinderung durch leichte Schmerzen oder durch eingeschränkte Beweglichkeit in einem oder mehreren Gelenken besteht.

Stadium III: Die funktionelle Kapazität reicht nicht oder nur für einen kleinen Teil der üblichen täglichen Verrichtungen und Selbstpflege aus.

Stadium IV: Die funktionelle Kapazität ist zum größten Teil oder völlig ungenügend. Der Patient ist ans Bett oder an den Rollstuhl gefesselt. Selbstpflege ist nur zu einem kleinen Teil oder überhaupt nicht möglich.

#### a) D-Penicillamin:

28 Patienten, von denen 27 an chronischer Polyarthritits und ein Patient an Sklerodermie erkrankt waren, wurden in der Rheumaambulanz der Universitätspoliklinik in München mit D-Penicillamin behandelt. Verwandt wurde das Handelspräparat Metalcaptase in Form von Tabletten. In jedem Fall wurde zur Vorbeugung der B 6-Hypovitaminose eine Behandlung mit B 6-Vivotrat<sup>R</sup> durchgeführt. Die Patienten erhielten in den ersten drei Tagen je 1 Dragée zu 300 mg, später täglich 1 Tablette zu 40 mg.

Da Penicillamin als Chelatbildner die Ausscheidung von Kupfer im Urin fördert, waren bei den mit D-Penicillamin behandelten Fällen vor und nach, sowie alle 14 Tage während der Behandlung die Bestimmung des Serumkupferspiegels vorgesehen. Diese Untersuchung wurde photometrisch mit der Chemikalienkombination Cupropack<sup>R</sup> (Firma Asal,

Berlin) durchgeführt. Sie beruht auf folgendem Prinzip:  
Das größtenteils an Bluteiweiß gebundene Kupfer wird durch Zugabe von Salzsäure aus der Bindung befreit und nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure im proteinfreien Filtrat oder Zentrifugat mit Bathocuproin zu einem bräunlichen Farbkomplex umgewandelt, der photometriert und mit einer Standardlösung verglichen wird. Als Normalwerte werden 90 bis 150 % Cu angegeben.

b) Azathioprin:

25 Patienten mit verschiedenen Krankheiten immunologischer Pathogenese wurden in der Rheumaambulanz mit Azathioprin behandelt. Von den 25 waren 16 Patienten an einer chronischen Polyarthrititis, drei an Kollagenosen, fünf an Spondylitis ankylopoetica und ein Patient an Morbus Reiter erkrankt.

Wir wendeten das Handelspräparat Inurel<sup>R</sup> der Deutschen Wellcome GmbH, Großburgwedel, Vertrieb Dr. Fresenius KG, an.

c) SP-I und SP-G:

Zwei Patienten mit rheumatischen Krankheiten wurden während eines stationären Aufenthalts unter unserer konsiliarischen Betreuung mit SP-I und SP-G behandelt. Angewandt wurde das Handelspräparat Proresid<sup>R</sup> der Firma Sandoz.

d) Cyclophosphamid:

Drei Patienten mit chronischer Polyarthrititis erhielten

als immunsuppressive Substanz Cyclophosphamid. Zur Anwendung kam das Handelspräparat Endoxan der ASTA-Werke AG, Brackwede (Westfalen).

e) Antilymphozytenserum:

Eine Patientin mit einem fortgeschrittenen lupus erythematoses wurde während eines stationären Aufenthalts mit Antilymphozytenserum behandelt.

## Ergebnisse und Diskussion

### a) D-Penicillamin

28 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wurden mit D-Penicillamin behandelt. Da in 7 Fällen das Präparat frühzeitig, d.h. innerhalb der ersten zwei Wochen, wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden mußte und wegen der unterschiedlichen Latenzzeit für die Beurteilung der therapeutischen Wirkung des D-Penicillamins ein längerer Behandlungszeitraum gefordert werden muß, werden nur 21 Fälle ausgewertet, von denen jeder länger als einen Monat behandelt wurde.

1) Patientin V.I., chronische Polyarthrititis seit 6 Jahren, Stadium I, Beginn der Therapie mit D-Penicillamin 3 Monate nach einem Rezidiv mit einer Tagesdosis von 1,8 g über einen Zeitraum von 11 Wochen, anschließend 9 1/2 Wochen lang 0,9 g/die, 1 Woche lang 0,6 g/die und nach einer weiteren Woche mit 0,3 g/die Absetzen des Präparates. Ungefähr 6 Wochen nach Beginn der Behandlung wurde eine wesentliche Besserung der klinischen Symptome angegeben, nach weiteren zwei Wochen war die Patientin beschwerdefrei. 6 Wochen nach Absetzen des Präparates traten erneut Beschwerden auf. Da eine kurzfristige, durch den Hausarzt durchgeführte Behandlung mit Prednisolon keinen Erfolg brachte, wurde die Therapie mit D-Penicillamin wieder aufgenommen. Die Patientin erhielt 3 Wochen lang 1,8 g/die, anschließend 3 Monate lang eine Tagesdosis

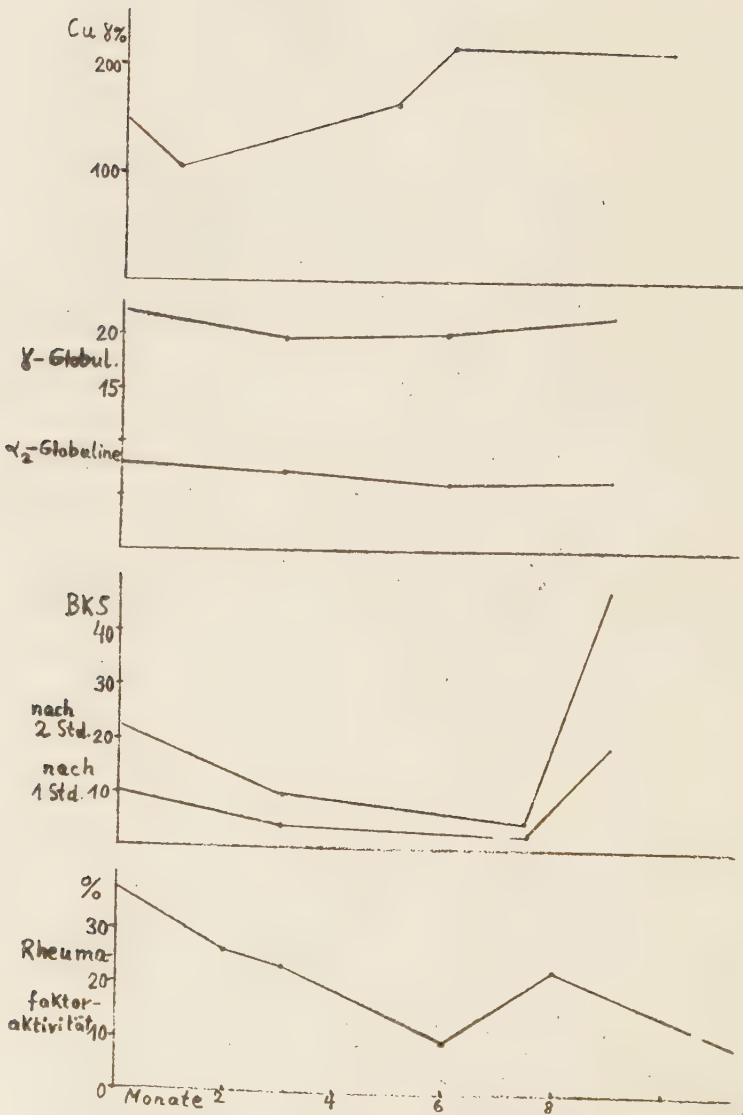


Abb. 2: Das zeitliche Verhalten von Serumkupferspiegel, Serumelektrophorese, Blutkörperchensenkungsreaktion und photometrisch bestimmter Rheumafaktoraktivität unter der Behandlung einer chronischen Polyarthrititis mit D-Penicillamin

von 0,9 g, 5 Wochen 0,6 g und über einen Zeitraum von nunmehr 6 Monaten bis heute 0,3 g. Selbst unter dieser geringen Erhaltungsdosis von 0,3 g/die blieb die Patientin fast völlig beschwerdefrei. Der Latex-Tropfen-Test war zu Beginn der Therapie positiv, bis zum Ende der ersten Behandlungsperiode negativ geworden, nach dem therapiefreien Intervall wieder schwach positiv, in der zweiten Behandlungsperiode negativ geworden. Die photometrisch bestimmte Rheumafaktoraktivität sank von 37,5 % auf 9,5 %, in der zweiten Behandlungsperiode von 22,5 % auf 10,5 %. Die Blutkörperchensenkungs-Reaktion fiel von 10/22 mm auf 4/10 mm bzw. später 3/5 mm ab. Erst in den letzten Wochen konnte unter einer geringen Verschlechterung des klinischen Bildes ein BKS-Anstieg und wieder ein schwach positiver LTT beobachtet werden. Der Serumkupferspiegel fiel anfangs von 150 auf 108  $\gamma$ % ab und betrug später unter der geringen Erhaltungsdosis von 0,3 g/die 212  $\gamma$ %. In der Elektrophorese zeigte sich ein Rückgang der  $\alpha_2$ -Globuline von 8 auf 6 % und der  $\gamma$ -Globuline von 22 auf 20 %. Vor Beginn der Therapie wurde ein Leukozytenwert von 9 000 bestimmt, unter der Behandlung schwankten die Werte zwischen 4 500 und 6 900. Das zeitliche Verhalten der Laborwerte veranschaulicht Abb. 2.

2) Patient S.J., chronische Polyarthrits seit 3 Jahren, Stadium II, erhielt hintereinander 6 Monate lang 1,8 g/die D-Penicillamin. Unter der nochmals reduzierten Tagesdosis

von 0,3 g traten nach 3 Monaten wieder geringe Beschwerden auf. Nach einer Erhöhung auf 0,6 g/die D-Penicillamin wurde wieder Beschwerdefreiheit erzielt, die bis heute unter der gleichen Dosis anhält. Die erste Besserung wurde etwa 6 Wochen nach Therapiebeginn angegeben, nach weiteren 3 Wochen konnte der Patient dem Stadium I zugeordnet werden. Der LTT war anfangs positiv, 3 Wochen nach Therapiebeginn +++, nach 7 Wochen ++, nach 9 Wochen + und nach 3 1/2 Monaten negativ, wurde später unter der reduzierten Dosis von 0,6 g/die einmal wieder schwach positiv und wieder negativ. Die photometrische Bestimmung der RF-Aktivität wurde erstmals 9 Wochen nach Beginn der Behandlung durchgeführt. Der Wert betrug 28 %, 14 Wochen nach Behandlungsbeginn 13,5 %, nach 18 Wochen 24 % und nach 7 Monaten 8 %, nach 9 1/2 Monaten 11,5 %, nach 14 Monaten 26 % und nach 17 Monaten unter der reduzierten Dosis von 0,3 g/die 55 %. Der Serumkupferspiegel schwankte in diesem Zeitraum zwischen 113 und 197  $\mu$ g/dl. Die BKS zeigte eine deutliche Abnahme von 50/86 mm auf 5/13 mm, bzw. später 9/27 mm. Die  $\alpha_2$ -Globuline gingen von 11 auf 7 % zurück, während die  $\gamma$ -Globuline nach einer anfänglichen deutlichen Erhöhung von 19 auf 31 % wieder einen Abfall auf 22 % zeigten. Die zusätzliche Medikation konnte während der Behandlung mit D-Penicillamin von anfänglich 100 mg/die auf 50 mg Amuno alle 3 Tage gesenkt werden.

3) Patient K.A., chronische Polyarthrititis seit 6 Jahren, Stadium III, erhielt 12 Wochen lang 1,8 g/die und 5 1/2 Wochen lang 0,9 g/die D-Penicillamin. Die erste spürbare Besserung stellte sich nach etwa 1 Monat ein, nach 3 bis 4 Monaten wurde das Stadium II erreicht. Das Präparat wurde wegen eines Hautekzems abgesetzt. Der Therapieerfolg hielt 3 Monate an. Dann wurde wegen erneuter Beschwerden die Behandlung mit D-Penicillamin wieder aufgenommen. In dieser Behandlungsperiode trat der Therapieerfolg nach ca. 5 Wochen ein. Diesmal wurde die Behandlung mit 0,9 g/die begonnen, wegen guter Verträglichkeit wurde die Dosis für 4 Wochen auf 1,8 g/die erhöht, danach für 3 Wochen auf 0,6 g/die reduziert. Wegen eines erneut auftretenden Ekzems wurde die Dosis innerhalb der nächsten 3 Wochen abgebaut. Eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik trat ca. 4 Wochen nach Absetzen des Präparates ein. Der LTT blieb über 3 Monate +++, wurde nach 7 Monaten vorübergehend + und war später wieder +++. Die photometrisch bestimmte Rf-Aktivität ging von 92 % auf 72,8 % zurück, die BKS von 70/108 mm auf 27/62 mm. Der Kupferspiegel sank von 212 auf 139  $\gamma$ % ab, war aber zwischenzeitlich einmal mit 250  $\gamma$ % deutlich erhöht. Die  $\alpha_2$ -Globuline fielen von 11 auf 7 % ab, während die  $\gamma$ -Globuline von 20 auf 23,5 % anstiegen.

4) Patient B.K., chronische Polyarthrititis seit 9 Monaten, Stadium I, wurde mit 1,8 g/die D-Penicillamin 6 Wochen

lang behandelt. Wegen einer Eosinophilie von 8 % im Differentialblutbild, die als eventueller Vorbote eines allergischen Ekzems gedeutet wurde, wurde die Therapie unterbrochen und nach 3 1/2 Monaten mit der gleichen Dosis 18 Wochen lang fortgesetzt. 3 Wochen nach Behandlungsbeginn wurde eine deutliche Besserung angegeben, nach Absetzen Verschlechterung und 4 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung erneute Besserung. Der LTT blieb während des Behandlungszeitraumes +++, die BKS stieg anfangs von 22/48 mm auf 49/80 mm und fiel in der zweiten Behandlungsperiode auf 20/45 mm ab. Die  $\alpha_2$ -Globuline sanken im zweiten Behandlungsabschnitt von 9 auf 6,5 %, die  $\gamma$ -Globuline von 29 auf 27,5 %. Der Kupferspiegel wurde in der ersten Behandlungsphase von 171 auf 144  $\gamma\%$  gesenkt, stieg im therapiefreien Intervall auf 212  $\gamma\%$  an und fiel dann unter der Behandlung wieder auf 110  $\gamma\%$  ab. Die zusätzliche Medikation konnte von 150 mg Amuno/die auf 50 mg/die reduziert werden.

5) Patientin S.I., chronische Polyarthrititis seit 4 Monaten, Stadium I - II, erhielt 7 Wochen lang 1,8 g/die D-Penicillamin, dann 6 Wochen lang 0,9 g/die. Vom Ende der zweiten Woche an trat eine zunehmende Besserung ein bis zur fast vollständigen Beschwerdefreiheit. Das Präparat wurde wegen Geschmacksstörungen abgesetzt. Der Zustand ist noch ca. 8 Wochen nach Absetzen des Präparates beurteilbar; bis dahin war die Patientin fast völlig beschwerdefrei. Der LTT war anfangs +++, 2 Wochen nach

Behandlungsbeginn ++, am Ende wieder +++. Die photometrische Bestimmung der RF-Aktivität ergab zu den gleichen Zeitpunkten Werte von 84,8 %, 89,4 %, 76,5 % und zum Schluß 37,8 %. Der Serumkupferspiegel sank unter der Therapie von 272  $\mu$ % auf 181  $\mu$ % ab und stieg nach Absetzen des Präparates auf 280  $\mu$ % an. Die zusätzliche Medikation von anfangs 7,5 mg Prednisolon und 3 x 1 Tablette Tanderil konnte unter der Behandlung mit D-Penicillamin völlig abgebaut werden.

6) Patient M.W., chronische Polyarthrititis seit 8 Jahren, Stadium II, erhielt 4 1/2 Monate 1,8 g/die D-Penicillamin. Einer wesentlichen Besserung, die trotz unregelmäßiger Einnahme nach 3 Wochen einsetzte, folgte eine Verschlechterung trotz späterer regelmäßiger Einnahme. Das Präparat wurde wegen dieser Verschlechterung und aufgetretener Nebenwirkungen wie Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit abgesetzt. Der LTT blieb +++, der Kupferspiegel stieg von 180 auf 200  $\mu$ %.

7) Patientin B.M., chronische Polyarthrititis seit 18 Jahren, Stadium II, erhielt zunächst 3 1/2 Wochen lang 1,8 g D-Penicillamin. Nach einer Therapiepause von 8 Wochen wegen einer Operation in einem auswärtigen Krankenhaus wurde die Behandlung mit 0,9 g/die D-Penicillamin über 3 Monate fortgesetzt. Eine Besserung der Beschwerden trat schon 2 1/2 Wochen nach Behandlungsbeginn ein. Der LTT war anfangs ++, die photometrisch bestimmte RF-Akti-

vität betrug 50,5 %, die BKS 14/35 mm. Wegen fehlender Kontrolluntersuchungen ist ein Vergleich der Laborwerte nicht möglich.

8) Patient H.J., chronische Polyarthrititis seit 8 Jahren, Stadium I - II, erhielt zunächst 3 Wochen lang 1,8 g/die D-Penicillamin. Bis zu diesem Zeitpunkt war eine wesentliche Besserung eingetreten. Da der Patient eine rezidivierende Tachycardie als Nebenwirkung des Präparates deutete, mußte die Behandlung unterbrochen werden. Nach einer Zunahme der Beschwerden wurde die Behandlung mit der gleichen Dosis wieder aufgenommen, nach 7 Wochen mit 0,9 g/die fortgesetzt und nach weiteren 11 Wochen ganz abgebrochen. Eine deutliche Besserung trat diesmal erst 8 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein, 1 Monat später eine völlige Beschwerdefreiheit, die bis heute anhält. Der anfänglich schwach positive LTT wurde unter der Behandlung negativ und blieb negativ. Die photometrisch bestimmte RF-Aktivität sank von 19 % über 14 % auf 1,5 % ab und stieg später wieder auf 19 %. Die BKS fiel ebenfalls von 15/38 mm auf 7/20 mm bzw. 7/19 mm ab und war zum Schluß der Behandlung mit 16/33 mm wieder erhöht. Die Werte des Serulkupferspiegels sanken von 194 auf 132  $\gamma$ % ab, zwischenzeitig wurde jedoch ein Wert von 235  $\gamma$ % gemessen. Die zusätzliche Medikation von Amuno bzw. Resochin konnte unter der Behandlung mit D-Penicillamin völlig abgebaut werden.

9) Patientin H.I., chronische Polyarthrititis seit 6 1/2 Jahren, Stadium II, erhielt 4 1/2 Wochen lang 1,8 g/die D-Penicillamin. Nach 10 Tagen wurde eine leichte Besserung, nach weniger als 4 Wochen eine wesentliche Besserung angegeben. 1 Woche nach Absetzen des Präparates bestand völlige Beschwerdefreiheit. Das Präparat wurde wegen starken Geschmacksstörungen abgesetzt, die nach 4 Wochen völlig abgeklungen waren. Der LTT war +++, die RF-Aktivität betrug 72 %, die BKS 11/34 mm.

10) Patientin R.L., chronische Polyarthrititis seit 1/2 Jahr, Stadium I, wurde 5 Wochen mit 1,8 g und anschließend 6 1/2 Wochen lang mit 0,9 g/die D-Penicillamin behandelt. Nach anfänglicher Verschlechterung trat eine deutliche Besserung der klinischen Symptomatik ein. Die Nebenwirkungen waren erheblich: In den ersten 4 Wochen des Behandlungszeitraums Geschmacksstörungen und Übelkeit, nach einem Monat Juckreiz an beiden Händen und im Genitalbereich; nach einer Einnahme von ca. 50 g D-Penicillamin trat eine vollständige Ageusie auf. Die Therapie wurde wegen zunehmender Geschmacksstörungen und Appetitlosigkeit abgebrochen. Der LTT blieb während der Behandlung ++, die BKS betrug 17/40 mm bzw. 20/40 mm, der Serunkupferspiegel sank von 307 auf 215  $\mu$ g/l.

11) Patientin B.H., chronische Polyarthrititis seit 1/2 Jahr, Stadium I, wurde nach vorheriger Goldtherapie, die wegen

eines Anstiegs der Eosinophilen nach einer Golddosis von ca. 0,5 g abgebrochen werden mußte, 7 Wochen lang mit 1,8 g/die D-Penicillamin behandelt. Das Präparat wurde wegen starker Geschmacksstörungen und Appetitmangel abgesetzt. Eine Besserung war während der Behandlung mit D-Penicillamin bei dem ohnehin leichten Beschwerdebild nicht sicher erkennbar. Der LTT war negativ, die photometrisch bestimmte RF-Aktivität 0 %. Die EKS betrug 30/64 mm, bzw. 35/60 mm, der Serumkupferspiegel zu Beginn 154  $\gamma$  %, eine Kontrolle wurde nicht durchgeführt.

12) Patient M.F., chronische Polyarthrititis seit 5 Jahren, Stadium II, erhielt 19 1/2 Wochen 1,8 g/die D-Penicillamin. Eine Besserung war nicht sicher erkennbar; deshalb und wegen Geschmacksstörungen wurde die Behandlung abgebrochen. Der LTT war zu Beginn positiv, am Ende ++; entsprechend erhöhte sich die photometrisch bestimmte RF-Aktivität von 21 auf 35 %. Während der Behandlung fiel der Kupferspiegel von 146 auf 115  $\gamma$  %,  $\alpha_2$ -Globuline von 9,5 auf 8 %,  $\gamma$ -Globuline von 42,5 auf 22 %.

13) Patientin K.F., chronische Polyarthrititis seit 2 Jahren, Stadium I, wurde 4 1/2 Wochen mit 1,8 g/die D-Penicillamin behandelt. Unter der Behandlung war keine Besserung, im Gegenteil eher eine Verschlechterung zu erkennen. Deshalb und wegen Übelkeit und Durchfällen wurde

das Präparat abgesetzt. Der LTT blieb +++, die photometrisch bestimmte RF-Aktivität betrug 81,5 bzw. 76,5 %, die BKS 10/28 mm, bzw. 9/27 mm, die  $\gamma$ -Globuline stiegen von 18 auf 25 %, während die  $\alpha_2$ -Globuline von 9 auf 8 % abfielen.

14) Patient S.E., chronische Polyarthrititis seit 1 Jahr, Stadium I, erhielt 1 Monat lang 1,8 g/die D-Penicillamin. Keine Besserung erkennbar; deshalb und wegen Geschmacksstörungen und Appetitlosigkeit wurde das Präparat abgesetzt. Der LTT war zu Beginn ++, die photometrisch bestimmte RF-Aktivität 65 %, die BKS 25/44 mm,  $\alpha_2$ -Globuline 12 %,  $\gamma$ -Globuline 20 %. Der Serumkupferspiegel fiel von 284 auf 163  $\gamma$ %.

15) Patientin J.E., chronische Polyarthrititis seit 5 Jahren, Stadium II, erhielt 10 Wochen lang 1,8 g/die D-Penicillamin. 3 Wochen nach Behandlungsbeginn mußte wegen der starken Beschwerden zusätzlich Indometacin verordnet werden, so daß der danach eingetretene Erfolg nicht mit Sicherheit auf die D-Penicillaminbehandlung zurückgeführt werden kann. Die Therapie wurde wegen Erbrechen und Geschmacksstörungen abgebrochen. Der LTT blieb unter der Behandlung ++, die photometrisch bestimmte RF-Aktivität stieg von 45 auf 69,8 % an, die BKS von 9/28 mm auf 20/54 mm, der Serumkupferspiegel von 188 auf 196  $\gamma$ %.

16) Patient W.J., chronische Polyarthrititis seit 3 Jahren, Stadium I, wurde 6 Wochen lang mit 1,2 g/die D-Penicillamin behandelt. Eine Besserung wurde nicht angegeben. Das Präparat wurde wegen starker Geschmacksstörungen, häufiger Durchfälle und Appetitlosigkeit abgesetzt. Der LTT war zu Beginn ++, am Ende +++, der Serumkupferspiegel fiel von 259 auf 152  $\gamma$ % ab, die  $\alpha_2$ -Globuline von 9 auf 8 %, die  $\gamma$ -Globuline von 22 auf 20 %.

17) Patientin G.S., beginnende Sklerodermie seit 3 Monaten, erhielt bis heute 4 1/2 Monate lang 1,8 g D-Penicillamin/die. 4 Wochen nach Behandlungsbeginn war eine leichte Besserung, nach weiteren 4 Wochen eine deutliche Besserung erkennbar. Der LTT war negativ, die BKS betrug 3/8 mm,  $\alpha_2$ -Globuline 8 %,  $\gamma$ -Globuline 20 %.

18) Patientin H.K., chronische Polyarthrititis seit 15 Jahren, Stadium II bis III, erhielt 4 1/2 Monate lang 1,8 g D-Penicillamin/die. Ein Erfolg wurde nach ca. 2 Monaten erreicht, so daß eine Zuordnung zum Stadium II möglich war. Der LTT war ++, die BKS 8/27 mm.

19) Patient H.E., chronische Polyarthrititis seit 1 Jahr, Stadium III, erhielt 6 Wochen lang 0,9 g/die D-Penicillamin. Eine wesentliche klinische Besserung wurde schon nach 3 Wochen angegeben. Es schien eine Zuordnung zum Stadium II gerechtfertigt. Der LTT war positiv; eine Kon-

trolle wurde nicht durchgeführt, da der Patient auswärts weiterbetreut wurde. Die BKS sank von 40/73 auf 30/45 mm ab. Die  $\alpha_2$ -Globuline betrugen 9,7 %, die  $\gamma$ -Globuline 18,2 %. Der Serumkupferspiegel fiel von 164  $\gamma$ % auf 100  $\gamma$ % ab. Die Leukozytenwerte schwankten zwischen 4 900 und 11 900. Im Differentialblutbild war eine wechselnde Vermehrung der Stabkernigen bis maximal 15 % auffällig.

20) Patientin B.R., chronische Polyarthrititis seit 8 Monaten, Stadium I, wurde 5 Wochen lang mit 1,8 g D-Penicillamin behandelt. Klinisch war kein sicherer Erfolg zu erkennen. Der LTT war ++, die photometrisch bestimmte RF-Aktivität betrug 49 %, die BKS 13/43. Der Serumkupferspiegel war vor Behandlungsbeginn mit 222  $\gamma$ % erhöht. Eine Kontrolle wurde nicht durchgeführt.

21) Patientin B.J., chronische Polyarthrititis seit vielen Jahren, Stadium I, wurde 5 Wochen lang mit 1,8 g/die D-Penicillamin behandelt. Nach 3 1/2 Wochen wurde schon eine leichte, nach 5 Wochen eine wesentliche Besserung angegeben. Wegen zu starker Leukozytendepression - die Leukozyten fielen von anfangs 8 000 auf 3 150 ab - und wegen einer Eosinophilie mußte das Präparat abgesetzt werden. Der LTT blieb unter D-Penicillamin +++, die BKS betrug 22/48 bzw. 21/40 mm. Die  $\gamma$ -Globuline stiegen von 24,5 auf 35 % an, während die  $\alpha_2$ -Globuline von 9 auf

6 % zurückgingen. Die zusätzliche Medikation bestand nur in der gleichbleibenden Dosis von Amuno.

Eine Besserung der klinischen Symptomatik wurde bei insgesamt 14 Patienten erzielt, also bei  $2/3$  aller Fälle, die länger als 1 Monat mit D-Penicillamin behandelt wurden. Bei 7 Patienten war der Erfolg so gut, daß sie einem anderen Stadium zugeordnet werden konnten. In den 2 Fällen, die 17 bzw. 14 Monate lang in der Rheumatikerambulanz betreut wurden, konnte eine relativ geringe sichere Erhaltungsdosis von 0,3 bzw. 0,6 g/die D-Penicillamin ermittelt werden. Bei 6 Patienten traten nach Absetzen des Präparates bzw. zu starker Dosisreduktion erneut Beschwerden auf; in allen diesen Fällen konnte nach Wiederaufnahme der Therapie auch wieder eine Besserung erzielt werden. Der Wirkungseintritt in der ersten oder zweiten Behandlungsperiode war ebenso unterschiedlich wie die Wirkungsdauer nach Absetzen des Präparates. Die kürzeste Latenzzeit bis zur leichten Besserung betrug 2 1/2 Wochen, die längste 2 Monate; die kürzeste Wirkungsdauer nach Absetzen des Präparates betrug 3 Wochen, die längste bis heute beobachtete 7 Monate.

Bei 7 Patienten, die länger als 1 Monat behandelt wurden, war kein sicherer klinischer Erfolg zu erkennen; in einem Fall trat unter der Behandlung sogar eine Verschlechterung auf.

In 9 Fällen, die länger als 1 Monat behandelt wurden, zwangen Nebenwirkungen zum Absetzen des Präparates; in 5 Fällen lagen Geschmacksstörungen und bei drei Patienten gastritische Beschwerden vor. Bei drei von diesen 9 Patienten konnte die Therapie später mit Erfolg fortgeführt werden, in einem Fall mußte die Therapie wegen eines Rezidivs eines allergischen Ekzems nach 2 1/2 Monaten wieder abgebrochen werden.

In 18 von 21 Fällen war vor Beginn der Behandlung der Rheumafaktor positiv.

Die photometrisch gemessene RF-Aktivität lag zwischen 21 und 92 %.

In den 14 Fällen, bei denen der Rheumafaktor während der Behandlung häufiger kontrolliert wurde, fand sich fünfmal ein Abfallen, sechsmal ein Gleichbleiben und dreimal ein Anstieg der Rheumafaktoraktivität; bei drei Patienten war der Rheumafaktor am Ende der Behandlung nicht mehr nachweisbar, bei zweien entsprach das zwischenzeitliche erneute Positivwerden nach Absetzen des Präparates genau einer Zunahme der Beschwerden. Vier Patienten, bei denen ein Abfallen der Rheumafaktoraktivität festgestellt wurde, boten deutliche klinische Besserungen. Der stärkste Abfall der photometrisch gemessenen Rheumafaktoraktivität ging von 37,5 auf 9,5 %.

Das Blutbild zeigte in 11 Fällen eine Abnahme der Leukozytenzahlen; in 2 Fällen wurden Werte unter 4 500 bestimmt,

die sich jedoch bis zur Kontrolle wieder normalisiert hatten. Nur bei einer Patientin sanken die Leukozytenzahlen so tief ab, daß die Therapie abgebrochen werden mußte (von 8 000 auf 3 150). Einmal trat eine Eosinophilie auf; um einem allergischen Ekzem vorzubeugen, wurde auch in diesem Fall das Präparat abgesetzt; die Behandlung konnte nach 3 1/2 Monaten mit Erfolg fortgeführt werden, ohne daß Nebenwirkungen auftraten.

Bei 8 Patienten wurden vor und während der Behandlung häufiger Serumelektrophoresen durchgeführt. In allen 8 Fällen wurde ein Abfall der vor Behandlungsbeginn durchwegs erhöhten  $\alpha_2$ -Globuline beobachtet, während die  $\gamma$ -Globuline nur in 5 Fällen absanken und in dreien anstiegen. Ihre Ausgangswerte waren in 6 Fällen deutlich erhöht.

Von 7 Fällen mit sicherer klinischer Besserung wurden die durchwegs erhöhten Ausgangswerte des Serumkupferspiegels fünfmal bis in den Normbereich gesenkt, niemals darunter, insgesamt durchschnittlich um 69  $\gamma\%$ . Der Kupferspiegel stieg bei Unterbrechung der Therapie und auch bei einer ausreichenden Erhaltungsdosis wieder über die Norm.

Bei Patienten, die keinen klinischen Erfolg erkennen ließen, sank der Kupferspiegel durchschnittlich nur um 35  $\gamma\%$ .

Hier soll noch erwähnt werden, welche Gründe bei den 7 nicht ausgewerteten Fällen zum frühzeitigen Absetzen des Präparates zwangen: Viermal trat innerhalb der ersten

7 Tage ein allergisches Ekzem auf, zweimal verbunden mit Fieber. Bei einem Patienten mußte die Therapie nach 1 1/2 Wochen wegen starker gastritischer Beschwerden, bei einem anderen nach 2 Wochen wegen starker Geschmacksstörungen abgebrochen werden. Ein Patient klagte nach einer Woche über Schwindel und unangenehmes Schweregefühl des Körpers.

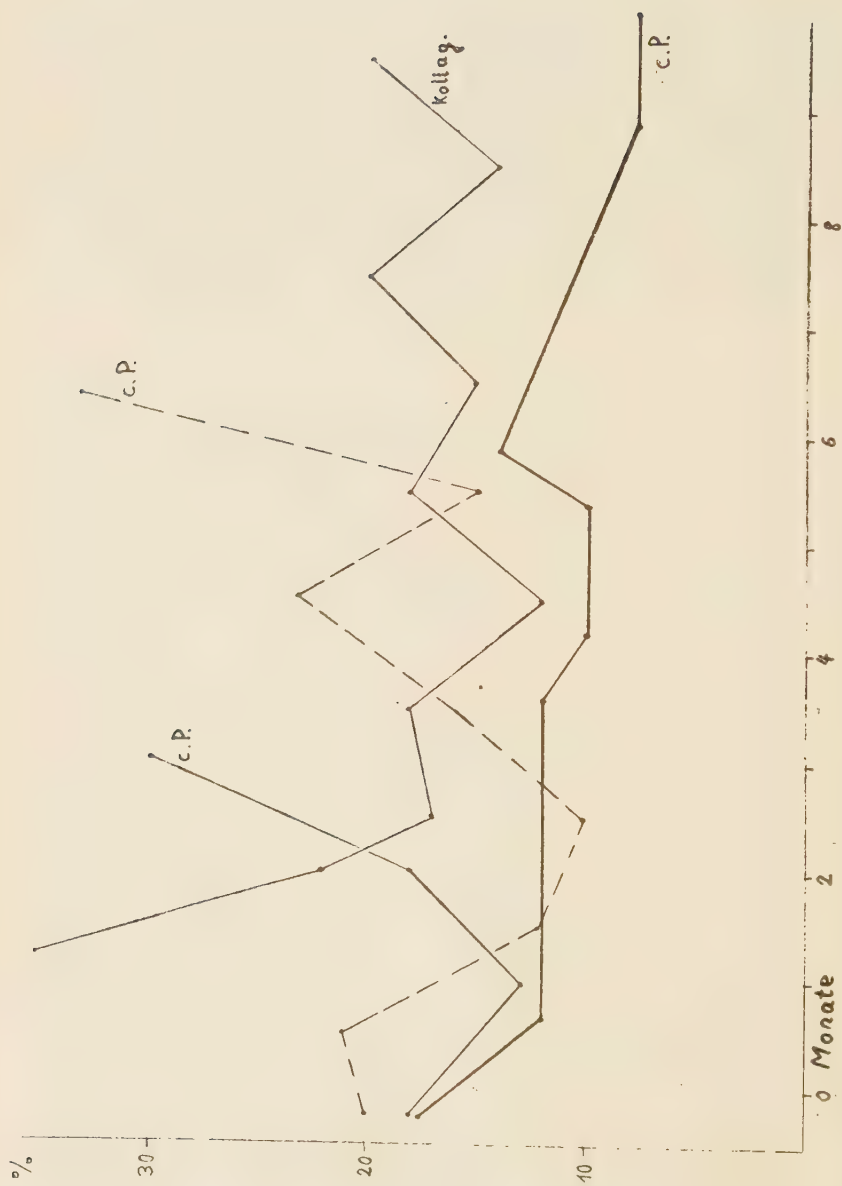


Abb. 3: Verhalten der Lymphozyten unter Azathioprin bei klinisch gebesserten Fällen.

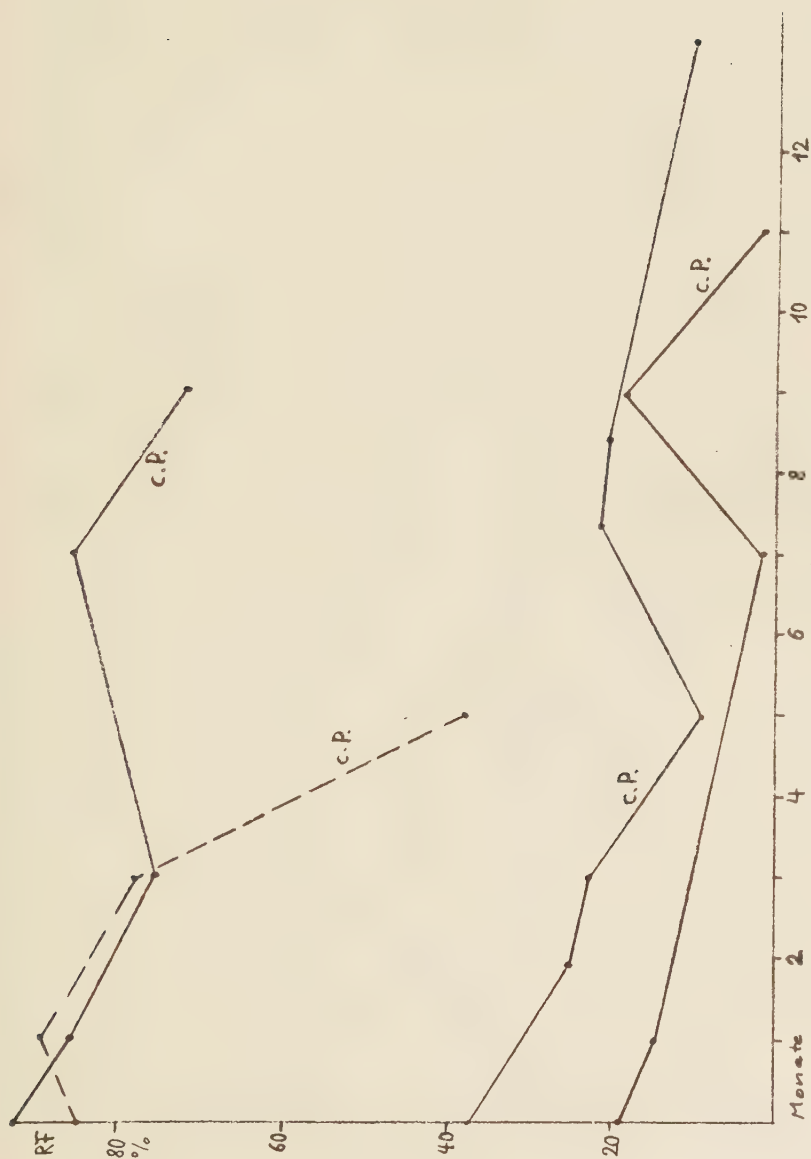


Abb. 4: Verhalten des Rheumafaktors unter D-Penicillamin bei klinisch gebesserten Fällen.

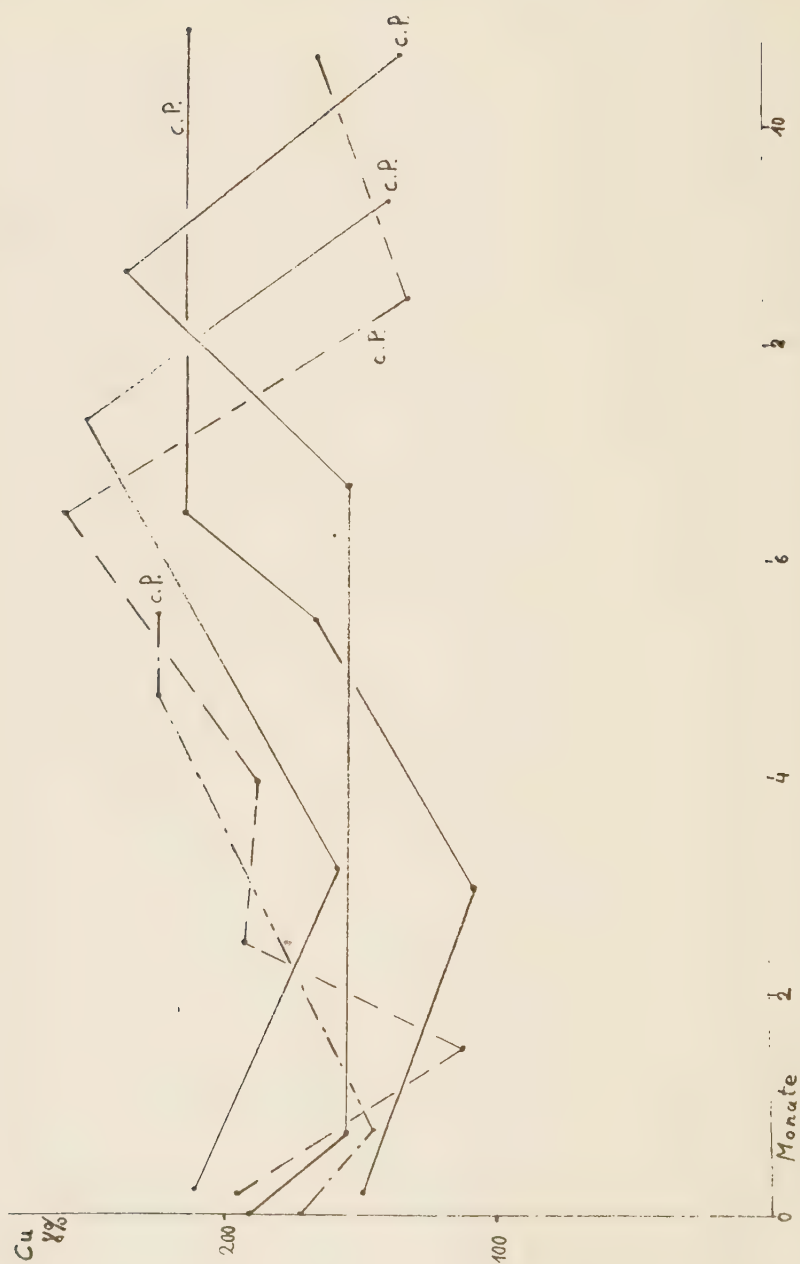


Abb. 5% Verhalten des Kupferspiegels unter D-Penicillamin bei klinisch gebesserten Fällen.

Unsere Ergebnisse zeigen bei 14 von 21 ausgewerteten Fällen eine positive Wirkung auf das rheumatische Krankheitsbild. Das entspricht genau einem Prozentsatz von 66 %.

Damit liegt unsere Erfolgsquote nicht ganz so hoch wie die von KOHLHARDT und Mielke (73), die in über 80 % eine klinische Besserung feststellen konnten. Der Grund liegt vielleicht darin, daß unsere Patienten ausschließlich ambulant betreut wurden und somit weitere therapeutische Maßnahmen entfallen, die bei einer stationären Behandlung möglich sind.

Relativ oft traten in unserem Patientengut Nebenwirkungen auf, die bei 9 von 21 Patienten sogar zum Absetzen des Präparates zwangen, bei dreien davon jedoch nur zur Unterbrechung der Therapie. Geschmacksstörungen wurden am häufigsten angegeben, insgesamt neunmal; in 5 Fällen davon mußte die Therapie aus diesem Grunde allein abgebrochen werden. Dieser hohe Prozentsatz ist deshalb so erstaunlich, da in keinem Fall ein unter dem Normbereich liegender Serumkupferspiegel bestimmt wurde. HENKIN und Mitarbeiter (74) fanden bei der D-Penicillaminbehandlung der chronischen Polyarthritiden, Sklerodermie, Cystinurie etc. in 32 % Geschmacksstörungen und konnten bei fast allen diesen Fällen einen verminderten Cäruleplasminspiegel im Serum nachweisen. In der Annahme, daß der Cäruleplasmin-

spiegel dem Serumkupferspiegel entspricht, machten sie gerade den verminderten Kupferspiegel für die Geschmacksstörungen verantwortlich.

Nach der Gabe von Kupfersulfat beschreiben sie einen Rückgang der Geschmacksstörungen innerhalb von 4 Wochen. Unsere Ergebnisse sprechen gegen diese Erklärung der Dysgeusie. Wir fanden wiederholt bei Patienten mit Geschmacksstörungen erhöhte Serumkupferspiegel. In allen 5 Fällen, bei denen wegen Dysgeusie die D-Penicillaminbehandlung abgebrochen werden mußte, klangen die Geschmacksstörungen innerhalb von 4 Wochen vollständig ab. Wir verordneten in jedem Fall lediglich Vitamin B 6.

Nur bei 5 von 14 beurteilbaren Fällen fanden wir eine Abnahme der Rheumafaktoraktivität, in einem Fall ohne klinische Besserung. Man führte den Rückgang der Rheumafaktoraktivität unter D-Penicillamin zunächst auf eine Depolymerisierung von pathologischen Makroglobulinen zurück und erklärte es mit der Sprengung der Disulfidbrücken (75). Versuche von MATHIES und GAEDICKE (76) jedoch wiesen durch in vitro-Versuche nach, daß dazu D-Penicillaminkonzentrationen notwendig sind, die im Serum nicht zu erreichen sind. Man diskutiert auch einen Angriffspunkt des D-Penicillamins direkt an den rheumafaktorproduzierenden Zellen (77), weist aber darauf hin, daß damit das manchmal beobachtete schnelle Absinken der Rheumafaktoraktivität nicht erklärt werden kann.

Auf den meist erhöhten Kupferspiegel bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis wiesen schon 1950 BÖHM und JUNG (78) hin. Bei 14 von unseren 20 Patienten, die an einer chronischen Polyarthrititis erkrankt waren, war der Serumkupferspiegel vor Behandlungsbeginn erhöht, bei den restlichen im oberen Normgrenzbereich. In 2 Fällen konnten wir nach Absetzen bzw. Dosisreduktion wieder ein Ansteigen des Spiegels feststellen. Nicht zu erklären ist ein zwischenzeitiger Anstieg des Kupferspiegels in 2 Fällen trotz Weiterführung der Therapie und trotz vorheriger und späterer Senkung des Spiegels. LORÆR et al. (79) fanden, daß ein großer Teil des über der Norm vorliegenden Kupfers bei der primären chronischen Polyarthrititis nicht an Cäruleoplasmin gebunden ist, und beobachteten gleichzeitig einen erniedrigten Sulfhydrylgruppenspiegel, den sie auf eine katalytische Oxydation durch Kupfer zurückführten. Sie entwickelten die Theorie, daß es dadurch zur Bildung von hochmolekularen Eiweißkörpern kommt, die der Organismus als Antigene erkennt und gegen die er folglich Antikörper produziert. Auf die Bindung und Ausscheidung des Kupfers führen sie die positive Wirkung des D-Penicillamins bei der primären chronischen Polyarthrititis zurück; die katalytische Aktivität des überschüssigen Kupfers wird dadurch verhindert. Außerdem bewirkt D-Penicillamin durch reduktive Spaltung der Disulfidbrücken einen Anstieg des erniedrigten Sulfhydrylgruppenspiegels.

RUIZ-TORRES (80) gibt noch eine weitere Erklärung der

pharmakologischen Wirkung des D-Penicillamins. Er stellte fest, daß dieses Präparat den Umwandlungsprozeß von Tropo- in Praekollagen hemmt. Das führt zu einer Zunahme des löslichen und einer Abnahme des unlöslichen Kollagens (81). Dieser Effekt kann sich auf die pathologische Struktur des Bindegewebes bei der primären chronischen Polyarthrititis und der Sklerodermie günstig auswirken.

## b) Azathioprin

Folgende 25 Patienten wurden ambulant mit Azathioprin behandelt. Da die kürzeste Behandlungsdauer 6 Wochen beträgt, können alle 25 Fälle ausgewertet werden.

1) Patientin M.F., chronische Polyarthrititis seit 17 Jahren, Stadium III bis IV, erhielt über 5 Monate 150 mg Azathioprin/die, anschließend ca. 8 Monate 100 mg/die. Es trat unter dieser Behandlung klinisch eine Besserung ein, so daß die Patientin ca. 5 Monate nach Behandlungsbeginn dem Stadium III zugeordnet werden konnte. Der Latex-Tropfentest war anfangs ++, wurde nach 4 Monaten negativ, 2 Monate später wieder schwach positiv, nach 3 1/2 bzw. 5 Monaten wieder positiv. Die BKS betrug vor der Behandlung 57/93 mm und kurz vor Ende der Behandlung 24/49 mm. Die  $\alpha_2$ -Globuline fielen von 17 % auf 15 %. Die Gesamtleukozytenzahl sank nie unter 6 000.

2) Patient E.W., chronische Polyarthrititis seit 3 Jahren, Stadium III, wurde 7 1/2 Wochen lang mit 150 mg Azathioprin/die behandelt, anschließend 4 Monate mit 100 mg/die und danach 10 Tage lang mit 50 mg/die. 6 Wochen nach Absetzen des Präparates trat eine Verschlechterung ein, nach der das Präparat mit einer Tagesdosis von 100 mg erneut eingesetzt wurde. Es wurde 5 Wochen nach Behandlungsbeginn ein deutlicher klinischer Erfolg beobachtet, der eine Zuordnung zum Stadium I bis II er-

laubte. Leider konnten wegen Wohnungswechsel keine regelmäßigen Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Die BKS betrug 2 Monate nach Behandlungsbeginn 7/12 mm und stieg nach Absetzen des Präparates unter Verschlechterung des klinischen Bildes auf 39/68 mm an. Das gleiche Bild zeigte der Rheumafaktor, der nach Behandlungsbeginn +, nach der Verschlechterung +++ war. Eine Beurteilung nach Wiedereinsetzen des Präparates ist leider nicht möglich.

3) Patientin S.G., Lupus erythematoses seit 2 Jahren, bezüglich der Gelenke dem Stadium II entsprechend, erhielt 10 Monate lang 150 mg Azathioprin/die, anschließend 100 mg/die. Das klinische Beschwerdebild hat sich während dieses langen Zeitraums zumindest nicht verschlechtert, sondern eher leicht gebessert. Die Behandlung mit Azathioprin wurde ca. 1 Jahr nach der ersten Exacerbation des Lupus erythematoses begonnen. Das LE-Zell-Phänomen war infolge der Vorbehandlung schon negativ geworden, die BKS, die 1 Jahr zuvor mit 85/100 mm stark erhöht war, betrug zu Behandlungsbeginn 6/19 mm, die  $\gamma$ -Globuline 24 %. Unter der Behandlung mit Azathioprin fiel die BKS weiter bis auf 3/7 mm ab, ebenso die  $\gamma$ -Globuline auf 18 %. Azathioprin verursachte in der angegebenen Dosierung Leukozytendepression.

4) Patient H.H., Kollagenose seit 16 Monaten, die weder dem Lupus erythematoses noch der Panarteriitis nodosa

sicher zugeordnet werden konnte. Die Gelenkbeschwerden an kleinen und großen Gelenken, eine wechselnde Hautbeteiligung in Form einer Urticaria, die starke BKS-Erhöhung usw. sprachen eindeutig für eine Systemerkrankung. Der Patient erhielt über einen Zeitraum von 10 Monaten 150 mg Azathioprin/die. Es trat unter dieser Behandlung eine deutliche Besserung der klinischen Symptomatik ein. Das Präparat wurde wegen Magenbeschwerden abgesetzt, 1 Monat nach Absetzen des Präparates wurde eine Verschlechterung der Krankheitssymptome angegeben. Die BKS betrug anfangs 19/42 mm, die Vergleichskontrollen unter der Behandlung ergaben keine wesentlichen Veränderungen. Die  $\alpha_2$ -Globuline fielen von 10 % auf 8,5 % ab, die  $\gamma$ -Globuline von 26,5 auf 20,5 %. Der ITT und die LE-Agglutination waren negativ. Die Gesamtleukozytenzahl sank unter der Behandlung mit Azathioprin nicht unter 4 300 Zellen ab. Auffallend war eine anfängliche relative Lymphozytose von 45 %; vom zweiten Behandlungsmonat an bewegten sich die Lymphozytenzahlen im Normbereich.

5) Patientin D.C., chronische Polyarthritits seit 4 Jahren, Stadium III bis IV, erhielt 6 Monate lang 150 mg Azathioprin/die. Dann wurde das Präparat wegen eines grippalen Infektes vorübergehend abgesetzt; nach einem dreiwöchigen therapiefreien Intervall wurde für weitere 3 Monate eine Tagesdosis von 150 mg verordnet; danach erhielt die Patientin 5 Wochen lang 100 mg/die. Trotz zwischenzeitiger geringer Verschlechterung konnte ins-

gesamt eine Besserung des Krankheitsbildes beobachtet werden, so daß die Patientin mindestens dem Stadium III zugeordnet werden konnte. Der LTT war anfangs und in Vergleichskontrollen +++, die BKS ging von 55/88 mm auf 24/60 mm zurück. Die Gesamtleukozytenzahl sank nie unter 6 100.

6) Patientin S.M., chronische Polyarthrititis seit 2 1/2 Jahren, Stadium II, erhielt 14 Monate lang 150 mg Azathioprin/die. Inzwischen wurde das Präparat wegen häufiger Durchfälle abgesetzt, die nach Absetzen sistierten und somit sich als Nebenwirkung anzusehen sind. Unter der Behandlung konnte eine Besserung der Symptomatik nicht sicher festgestellt werden. Für eine positive Wirkung spricht jedoch, daß 1 Monat nach Absetzen des Präparates eine Verschlechterung eintrat. Der LTT war anfangs ++, wurde nach 6 Monaten negativ und später wieder positiv. Die BKS betrug vor der Behandlung 13/31 mm, 6 Monate nach Behandlungsbeginn 19/43 mm und stieg nach 6 weiteren Wochen auf 30/65 mm an. Die Gesamtleukozytenzahl sank unter der Behandlung maximal auf 4 000 Zellen ab.

7) Patientin L.E., chronische Polyarthrititis seit 27 Jahren, Stadium II bis III, erhielt über 5 Monate 150 mg Azathioprin/die. Unter der Behandlung konnte eine geringe Besserung des Beschwerdebildes gesehen werden, so daß eine Zuordnung zum Stadium II erlaubt schien. Der LTT war anfangs +++ und blieb +++, die BKS ging von

45/75 mm auf 22/49 mm zurück. Die Gesamtleukozytenzahl sank nie unter 4 600; es war dennoch eine Senkung der Leukozyten unter der Behandlung erkennbar, da vorher deutlich erhöhte Leukozytenwerte vorlagen.

8) Patientin V.A., chronische Polyarthrititis seit 15 Jahren, wurde 4 1/2 Monate lang mit 150 mg Azathioprin/die behandelt. Die Behandlung blieb klinisch ohne Erfolg, der LTT war anfangs und in der Kontrolle +++. Die BKS ging geringfügig von 29/72 mm auf 23/55 mm zurück. Die Leukozyten sanken zum Schluß der Behandlung auf maximal 3 700 ab.

9) Patientin P.I., chronische Polyarthrititis seit 5 Jahren, Stadium II bis III, erhielt 13 Monate lang 150 mg Azathioprin/die. Eine klinische Besserung des Krankheitsbildes konnte nicht festgestellt werden, aber auch keine Verschlechterung. Der LTT war ++, die BKS betrug 24/56 mm bzw. 33/70 mm, die  $\alpha_2$ -Globuline 12, die  $\gamma$ -Globuline 22 %. Die Leukozytenwerte sanken unter der Behandlung nicht unter 6 000 ab.

10) Patient F.F., chronische Polyarthrititis seit 20 Jahren, Stadium I bis II, wurde 4 Monate mit 150 mg Azathioprin/die behandelt. Die Behandlung erbrachte keine Besserung, der LTT war +++, die BKS 58/91 mm. Die Leukozyten sanken maximal auf 4 700 ab.

11) Patient S.A., chronische Polyarthrititis seit 6 Jahren,

Stadium II, wurde 4 1/2 Monate lang mit 150 mg Azathioprin/die behandelt. Das Präparat wurde dann wegen Übelkeit und Erbrechen abgesetzt. Eine Besserung der Symptomatik wurde nicht angegeben. Der LTT war +++, die BKS betrug 30/61 mm  $\alpha_2$ -Globuline 10 % und  $\gamma$ -Globuline 20,5 %.

12) Patientin D.C., chronische Polyarthrititis seit 4 Jahren, Stadium III bis IV, wurde 10 Monate lang mit 150 mg Azathioprin/die behandelt. Die Beschwerden besserten sich unter der Behandlung so weit, daß das Stadium III erreicht wurde. Der LTT war anfangs +++, zwischenzeitig ++, später wieder +++. Die BKS fiel von anfangs 55/68 mm auf 26/56 mm bzw. 24/60 mm ab. Die Leukozytenwerte schwankten zwischen 14 200 und 6 100.

13) Patient D.J., Spondylitis ankylopoetica seit 2 Jahren, Stadium I, wurde 5 Wochen mit Azathioprin 150 mg/die behandelt, der Erfolg trat sehr schnell ein, schon nach 10 Tagen wurde eine wesentliche Besserung angegeben. Das Präparat mußte wegen Übelkeit und Erbrechen abgesetzt werden. Die BKS fiel von 99/116 mm über 52/84 mm auf 9/21 mm ab, die  $\alpha_2$ -Globuline von 14 auf 10,5 %, die  $\gamma$ -Globuline von 23 auf 19 %. Der LTT war immer negativ.

14) Patientin K.K., chronische Polyarthrititis seit 10 Jahren, Stadium I, erhielt 10 Wochen lang 150 mg Azathioprin/die. Klinisch trat nach 1 Monat eine wesentliche Besserung ein und die Prednisolon-Dosis konnte reduziert werden. Die Behandlung konnte nicht mehr fortgesetzt

werden, da die Patientin nicht mehr erschienen war.

Die BKS betrug 25/65 mm, der LTT war anfangs positiv, in der Kontrolle schwach positiv, die  $\alpha_2$ -Globuline waren auf 13 %, die  $\gamma$ -Globuline auf 27 % erhöht.

15) Patientin B.E., chronische Polyarthrititis seit 2 1/2 Jahren, Stadium III, wurde 8 Wochen lang mit 150 mg/die Azathioprin/die behandelt. Da eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens auftrat, wurde das Präparat abgesetzt. Die BKS betrug 46/80 mm, der LTT war anfangs und in der Kontrolle positiv, die  $\alpha_2$ -Globuline betrugen 14 %, die  $\gamma$ -Globuline 16,5 %.

16) Patient H.O., Spondylitis ankylopoetica seit 21 Jahren, Stadium I, wurde 9 Wochen mit 150 mg Azathioprin/die behandelt. Eine Besserung der Symptomatik war nicht erkennbar. Die BKS betrug 40/78 mm, der LTT war immer negativ.

17) Patient M.H., Spondylitis ankylopoetica seit 2 1/2 Jahren, Stadium I, wurde 3 1/2 Monate lang mit 150 mg Azathioprin/die behandelt. Ein klinischer Erfolg konnte nicht festgestellt werden. Die BKS ging von 71/113 mm auf 52/88 mm zurück, die  $\alpha_2$ -Globuline von 10,5 auf 10,0 %. Der LTT war immer negativ.

18) Patient H.I., chronische Polyarthrititis seit 9 Jahren, Stadium II, wurde 9 Wochen lang mit 150 mg Azathioprin/die behandelt. Eine Besserung der klinischen Symptomatik

trat nicht ein. Der LTT war am Anfang und am Ende der Behandlung schwach positiv. Die BKS blieb gleich stark erhöht (40/76 bzw. 44/82 mm). Die  $\gamma$ -Globuline sanken von 29 % auf 23,5 % ab, während die  $\alpha_2$ -Globuline mit 9,5 % unverändert blieben.

19) Patient M.K., Spondylitis ankylopoetica seit 8 Jahren, Stadium II, wurde 5 Monate lang mit 150 mg Azathioprin/die behandelt. Nach 2 Wochen wurde schon eine geringe Besserung der Beschwerden erreicht, nach 4 Monaten war das Stadium I erreicht. Die BKS zeigte keine Normalisierungstendenz (19/46 bzw. 17/42 mm, bzw. 20/42 mm). Die  $\alpha_2$ -Globuline gingen von 12 auf 10 %, die  $\gamma$ -Globuline von 21,5 % auf 17 % zurück. Der LTT war immer negativ.

20) Patient A.K., Morbus Reiter seit 2 Jahren, wurde über einen Zeitraum von 6 Wochen mit 150 mg/die Azathioprin behandelt. Es trat bis zu diesem Zeitpunkt eine leichte Besserung ein, das Präparat mußte jedoch wegen gastritischer Beschwerden abgesetzt werden. Der LTT war immer negativ, die BKS mit 4/14 bzw. 10/26 mm nie deutlich erhöht.

21) Patientin E.I., Lupus erythematoses seit 3 Jahren, wurde 6 Monate lang mit 150 mg Azathioprin/die behandelt. Die Behandlung blieb ohne sicheren klinischen Erfolg und mußte schließlich wegen zu starker Leukozytendepression abgebrochen werden. Die Leukozyten sanken von 6 000 auf 2 800 ab. Die Thrombozytenwerte blieben dagegen im Norm-

bereich. Die BKS ging nur unbedeutend von 121/131 mm auf 105/117 mm zurück. Der LTT war und blieb positiv. Die  $\alpha_2$ -Globuline lagen mit 7,5 % immer im oberen Normbereich, während die  $\gamma$ -Globuline mit 36 bzw. 33 % immer stark erhöht waren.

22) Patient G.H., chronische Polyarthrititis seit 1 Jahr, Stadium I bis II, wurde 11 Wochen ohne erkennbaren klinischen Erfolg mit 150 mg Azathioprin/die behandelt.

23) Patient B.J., Spondylitis ankylopoetica seit 6 Jahren, Stadium III bis IV, erhielt 6 Wochen lang 150mg/die Azathioprin. Die Behandlung brachte keine Besserung der Beschwerden. Die BKS blieb stark erhöht (92/104 bzw. 104/140 bzw. 88/130 mm).

24) Patient Dr. S., chronische Polyarthrititis seit 8 Jahren, Stadium III bis IV, wurde 4 Monate lang mit 150 mg Azathioprin/die behandelt. Ein sicherer klinischer Erfolg war nicht festzustellen. Der LTT blieb +++.

25) Patientin D.T., chronische Polyarthrititis seit 10 Jahren, Stadium I bis II, erhielt über einen Zeitraum von 3 Monaten täglich 150 mg Azathioprin. Die Behandlung blieb ohne sicheren klinischen Erfolg.

In nur 12 von 25 Fällen, also in etwas weniger als 50 %, konnte eine klinische Besserung der Symptomatik festgestellt werden. In 12 Fällen war kein sicherer klinischer Erfolg zu erkennen und in einem Fall trat unter der Behandlung mit Azathioprin sogar eine Verschlechterung auf. Der Wirkungseintritt wurde nach einer unterschiedlich langen Latenzzeit gesehen. Er lag zwischen dem 10. und 40. Tag. Bei den Patienten, die bis zur 6. Behandlungswoche noch keine leichte Besserung angaben, wurde auch durch Fortsetzung der Therapie kein Erfolg mehr erzielt. Dagegen konnte sich der Zustand bei denen, die bis dahin eine leichte Wirkung feststellten, zunehmend bis über den fünften Behandlungsmonat hinaus bessern. In zwei Fällen traten starke gastritische Beschwerden in Form von Übelkeit und Erbrechen auf, so daß die Therapie abgebrochen werden mußte. Bei einer Patientin wurde das Präparat wegen starker Leukozytendepression abgesetzt. Bei zwei weiteren Patienten wurde ebenfalls eine leukozytendepressorische Wirkung beobachtet; da die Leukozyten jedoch nicht unter 4 000 absanken, konnte die Therapie fortgesetzt werden.

Bei 16 der 25 behandelten Patienten war der Rheumafaktor zu Beginn der Therapie positiv. Bei 12 von diesen 16 Fällen sind die regelmäßigen Bestimmungen der Rheumafaktoraktivität durchgeführt worden. In drei von den 12 beurteilbaren Fällen stellten wir eine Abnahme der Aktivität fest, in zwei davon war der Rheumafaktor zum Schluß der

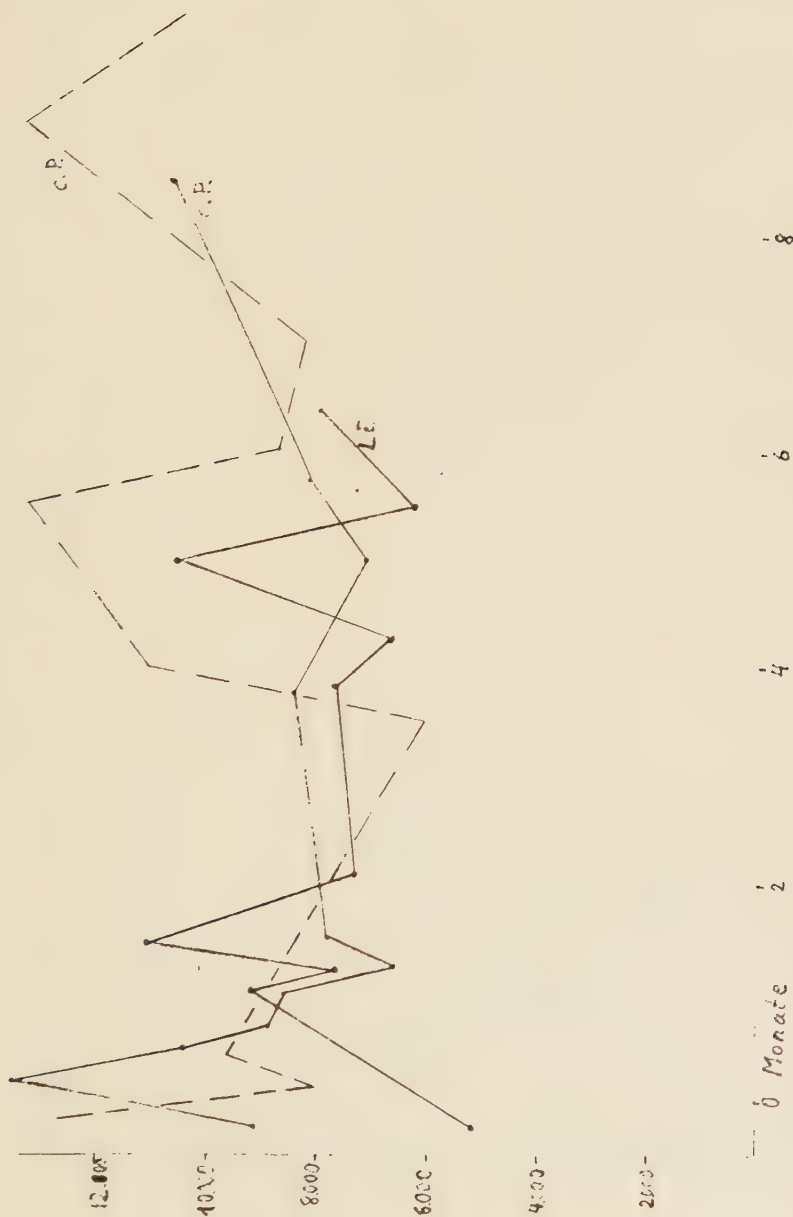


Abb. 6: Verhalten der Leukozyten unter Azathioprin bei klinisch gebesserten Fällen.



Abb. 7: Verhalten der EKS unter D-Penicillamin bei klinisch gebesserten Fällen.

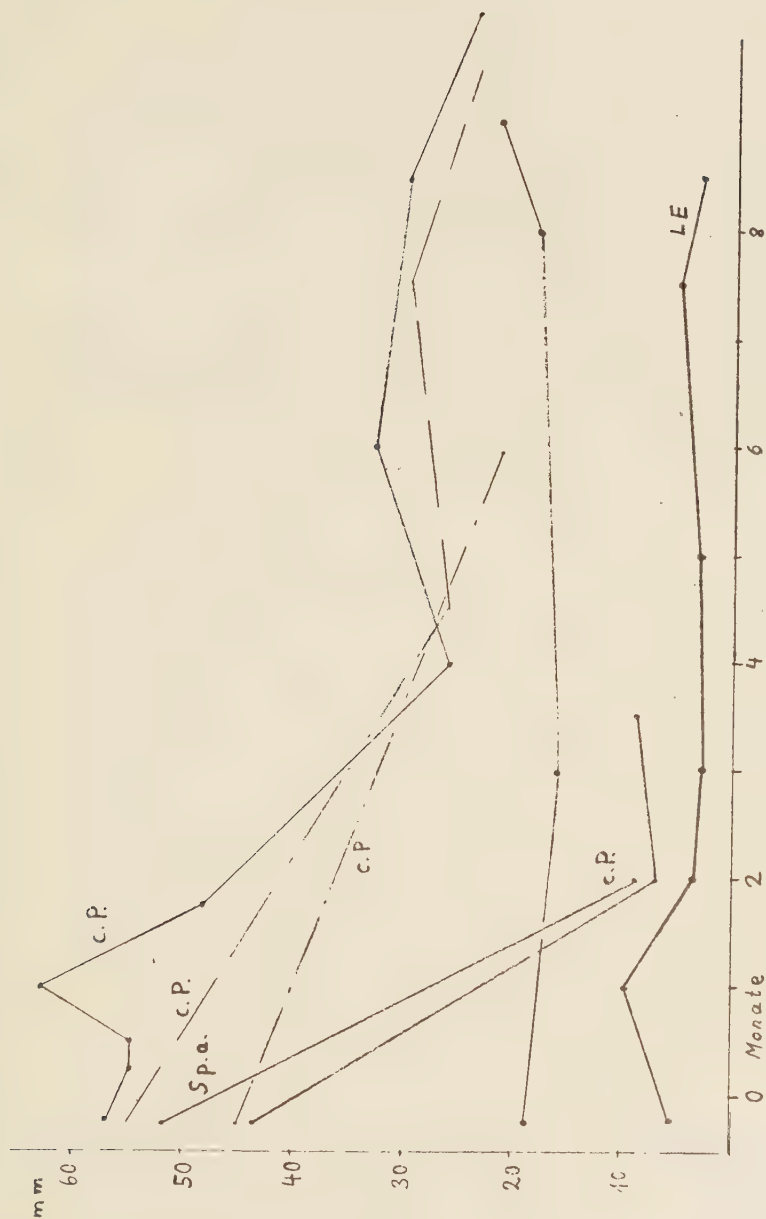


Abb. 8: Verhalten der BKS unter Azathioprin bei klinisch gebesserten Fällen.

Behandlung nicht mehr nachweisbar.

Bei 7 von 17 beurteilbaren Fällen zeigte die BKS einen Rückgang, bei der gleichen Fallzahl blieb sie unverändert, in einen Fall stieg sie nach Abbrechen der Behandlung an, in einem weiteren Fall sogar unter der Behandlung. Bei einer Patientin bewegte sich die BKS immer im oberen Normgrenzbereich.

Die Serumelektrophorese zeigte bei 4 Patienten einen Abfall der  $\alpha_2$ -Globuline, bei 7 einen Abfall der  $\gamma$ -Globuline.

Die Resultate der Azathioprinserie lassen bei 12 von 25 Patienten, also in etwas weniger als 50 %, einen günstigen Einfluß auf die verschiedenen Krankheiten immunologischer Pathogenese erkennen. Unsere Ergebnisse decken sich in etwa mit denen von BARNIKOL und VORLAENDER (82), die in einer Gruppe von 9 Patienten mit primärer chronischer Polyarthrititis bei 4 Patienten eine signifikante Rückbildung, bei 3 einen stationären und bei 2 Patienten einen weiterhin progredienten Verlauf beobachteten. Bei der Behandlung der Kollagenosen konnten sie ebenfalls eine positive Wirkung feststellen. Da wir nur drei Patienten mit Kollagenosen behandelt haben, ist ein genauer Vergleich mit anderen Autoren nicht möglich.

BARNIKOL und VORLAENDER führen wie andere Autoren die Wirkung des Azathioprin bei der primären chronischen Polyarthrititis und den Kollagenosen auf die Immunsuppression zurück. Diese besteht in der Hemmung aller jener Zelleistungen, die in Abhängigkeit zum Purin- und Nukleinsäurestoffwechsel stehen; hierzu gehört vor allem auch die Teilungsfähigkeit von Zellen, so auch proliferierender immunkompetenter Zellen. Der zytostatische Effekt derartiger Substanzen muß sich also auch immunsuppressiv auswirken. Antimetabolite vom Typ des Azathioprin hemmen dabei viel stärker die Spätreaktionsform der hyperergischen Entzündung (vermittelt durch Lymphozyten) als die Bildung zirkulierender Antikörper (durch Plasmazellen, Lymphozyten).

GROSS, ENDERLIN und FEHR sahen in der Behandlung der primären chronischen Polyarthrititis und des Lupus erythematodes in einem höheren Prozentsatz positive Wirkungen (83). 26 klinischen Besserungen standen nur 9 ohne Änderung der Symptomatik und 4 Patienten mit einer Verschlimmerung gegenüber. DEICHER und FRICKE (84) beschreiben bei 5 von 8 Patienten mit primärer chronischer Polyarthrititis nach Behandlung mit 200 mg Azathioprin/die einen Rückgang der Prozeßaktivität und einen deutlichen Einfluß auf das Funktionsstadium. Sie weisen darauf hin, daß bei diesem Ergebnis das meist jahrelange Bestehen der Krankheit berücksichtigt werden muß. Im Gegensatz zu anderen Autoren schreiben sie dem Purinantagonisten neben der zytostatischen und immunsuppressiven eine deutliche entzündungshemmende Wirkung zu.

JESSERER (85) hält im Gegensatz zu allen bisher genannten Autoren das Azathioprin in der Behandlung der chronischen Polyarthrititis für wenig oder kaum wirksam. Er konzidiert jedoch, daß eine Regel, welche Arten von Zytostatika (alkylierende Substanzen, Antimetaboliten, Antimitotika usw.) bei der Behandlung einer primären chronischen Polyarthrititis erfolgversprechend sind, vorläufig nicht zu erkennen ist.

Die Ergebnisse der Mehrzahl der Autoren und auch unsere Resultate zeigen, daß mit der Azathioprin-Therapie der primären chronischen Polyarthrititis und anderer rheuma-

tischer Krankheiten klinische Besserungen erzielt werden können und daß die Steroidgabe häufig unter Azathioprin in ihrer Dosis herabgesetzt werden kann.

c) SP-I und SP-G:

Zwei Patienten wurden während eines stationären Aufenthalts mit SP-I-Infusionen behandelt.

1) Patient B.J., Spondylitis ankylopoetica seit 4 Jahren, Stadium III, erhielt während eines stationären Aufenthalts, der wegen akuter Exacerbation der Gelenkschmerzen notwendig wurde, 20 Tage lang hintereinander Tropfinfusionen mit 800 mg SP-I/die, also insgesamt 16 g SP-I. Die akuten Symptome klangen unter der Infusionsbehandlung ab; 4 Tage nach der letzten Infusion wurde versuchsweise auch die zusätzliche Medikation von 8 mg Prednisolon und Oxybuton abgesetzt; 3 Tage darauf trat eine klinische Verschlechterung auf, die jetzt mit einer erhöhten Prednisolondosis schnell beherrscht werden konnte. Unter einer Dosis von 8 mg Prednisolon/die hielt sich der gebesserte Zustand, der mit SP-I erreicht worden war und dem Stadium II entsprach.

Der LTT war immer negativ, CRP positiv. Die BKS betrug vor der Behandlung 60/97, stieg nach sieben Tagen Proresidbehandlung auf 82/114 an und sank bis 2 Wochen nach Absetzen der Infusionen auf 8/25 ab. Die  $\alpha_2$ -Globuline waren vor und während der SP-I-Infusionen mit 14,5 % deutlich erhöht, eine spätere Kontrolle wurde nicht durchgeführt. Die  $\gamma$ -Globuline betrugen 15,5 %. Die Leukozyten waren immer sehr stark erhöht; die Werte schwankten zwischen 13 500 und 26 000 bei sonst unauffälligem

Blutbild. Unter der SP-I-Behandlung war kein leukozytendepressorischer Effekt zu erkennen.

2) Patientin L.C., primäre chronische Polyarthrititis seit 14 Jahren, Stadium III bis IV, wurde während eines stationären Aufenthalts 20 Tage lang hintereinander mit 800 mg SP-I per infusionem behandelt. Anschließend wurde versuchsweise 100 mg SP-G/die gegeben, wegen Durchfällen jedoch nach 5 Tagen abgesetzt. Die Behandlung wurde dann mit Trenimon (2 x 2 Kapseln wöchentlich) fortgeführt. Es konnte während des stationären Aufenthalts ein Rückgang der Krankheitsaktivität und eine Besserung der Gelenkbeschwerden festgestellt werden, so daß eine Zuordnung zum Stadium II bis III möglich war. Außerdem konnte die Prednisolondosis von 15 auf 7,5 mg gesenkt werden. Der IIT war anfangs schwach positiv; eine Kontrolle wurde nicht durchgeführt. CRP war ++. Die BKS betrug vor der Proresidsbehandlung 45/68 mm und am 18. Behandlungstag 6/20 mm. Unter der Trenimontherapie stieg die BKS wieder auf 20/47 bzw. 21/54 mm an. Die  $\alpha_2$ -Globuline sanken von 12,7 % auf 9,4 % ab; die  $\gamma$ -Globuline betrugen 13,2 %. Die Leukozytenwerte schwankten zwischen 5 700 und 8 000, ließen also keinen leukozytendepressorischen Effekt des Proresids erkennen.

Die zwei Fälle zeigen einen deutlichen positiven Einfluß des SP-I auf das rheumatische Krankheitsbild. Am auffälligsten ist die Normalisierung der anfangs stark

erhöhten BKS. Nebenwirkungen traten nicht auf.

SP-G, das man nur in einem Fall versuchsweise gab, führte zu Durchfällen, die zum Absetzen des Präparates zwangen. Die Weiterführung der Therapie mit Trenimon ist nicht zu beurteilen, da die Patientin auswärts weiterbetreut wurde.

Die zwei SP-I-Behandlungen brachten eindeutige klinische Erfolge. Schlußfolgerungen daraus wären jedoch wegen der geringen Fallzahl zu voreilig. CHLUD, PROHASKA und Mitarbeiter (86) berichten über die SP-I-Behandlung von 35 Patienten mit chronischer Polyarthrititis. Sie unterteilen ihr Patientengut in zwei Gruppen. In der ersten, die nicht mit Cortison behandelt wurde, erzielte man bei 16 von 17 Patienten eine Besserung, die meistens schon am dritten bis fünften Behandlungstag einsetzte und sich in der zweiten und dritten Behandlungswoche noch intensivierte. Ein Patient blieb unbeeinflusst. Der zweiten Gruppe, die mit Cortison behandelt wurde, wurde das Cortison zu Behandlungsbeginn abrupt entzogen. Von 18 Patienten boten 5 eine sehr gute, 3 eine mittelmäßige und 10 Kranke keine klinisch objektivierbare Besserung der primären chronischen Polyarthrititis. Die Autoren sahen nur bei einer Patientin, bei der eine Allergie auf ACTH bekannt war, eine Leukopenie, die jedoch reversibel war. Dagegen traten gehäuft gastro-in-

testinale Beschwerden in Form von Erbrechen und Durchfällen auf. Meist konnten die Nebenwirkungen mit der Einnahme eines kolloidalen Aluminiumphosphats (Phosphalugel R) beherrscht werden. Nur in einem Fall war eine Unterbrechung der Therapie notwendig.

Die Therapie mit SP-G oral wurde von den gleichen Autoren versucht, war jedoch mit noch gradigen gastrointestinalen Nebenwirkungen belastet. Nur in einem Fall konnte die Therapie mit 400 mg/die über 20 Tage durchgeführt werden, zeigte jedoch keinen Erfolg. Die gleiche Patientin wurde anschließend mit SP-I-Infusionen behandelt und bot darauf einen ausgezeichneten klinischen Effekt.

Der Angriffspunkt der antiximotisch wirksamen Podophyllinackemilange ist nach CHLIL und Mitarbeitern an der lymphoplasmazellulären Infiltration der Synovialmembran zu suchen. Über eine Reduktion besonders der Plasmazellen kommt es auch zu einem Abfall des von diesen Zellen produzierten Rheumafaktors (19-S-Globulin), wodurch der die Entzündung unterhaltende immunopathogenetische Mechanismus unterbrochen wird.

Therapeutisch konnte das Absetzen der Immunsuppressiven Wirkung eines ausgeprochen entzündungshemmenden Effekt bei der experimentellen Gelenkentzündung nachweisen (87).

#### d) Cyclophosphamid

Drei Patienten mit chronischer Polyarthrititis wurden in der Rheumaambulanz mit Cyclophosphamid behandelt.

1) Patientin S.M., chronische Polyarthrititis seit 3 Jahren, Stadium II bis III. Die Patientin war vorher unter anderem mit Azathioprin behandelt worden, das jedoch keinen klinischen Erfolg brachte. Nach 20 Tagen ambulanter Cyclophosphamidbehandlung (100 mg/die) wurde eine Besserung der Beschwerden angegeben. Der gebesserte Zustand, der zumindest dem Stadium II entsprach, konnte unter Fortführung der Therapie gehalten werden. Der beurteilbare Zeitraum beträgt 3 Monate. Der Latextropfentest war positiv. Die BKS war auf 31/64 bzw. 35/61 erhöht. Die Leukozytenwerte schwankten in allen regelmäßig durchgeführten Kontrollen um 10 000; ein leukozytendepressorischer Effekt des Cyclophosphamids war also unter der angegebenen Dosis nicht festzustellen.

2) Patientin W.M., chronische Polyarthrititis seit 3 Jahren, Stadium II, wurde über 5 Monate mit Cyclophosphamid (100 mg/die) behandelt. Da die Patientin nur selten in der Rheumaambulanz erschien, besteht der Verdacht, daß das Präparat nicht regelmäßig eingenommen wurde. Daher ist die Erfolglosigkeit der Behandlung nicht mit Sicherheit auf ein Versagen des Präparats zurückzuführen.

Der Latex-Tropfentest war immer negativ. Die BKS betrug 27/61; die  $\gamma$ -Globuline waren mit 27,5 % deutlich, die  $\alpha_2$ -Globuline mit 10 % gering erhöht. Die Leukozytenwerte schwankten zwischen 7 600 und 9 700, die Thrombozytenwerte zwischen 168 000 und 276 000.

3) Patient R.A., atypische chronische Polyarthrititis seit 1 1/2 Jahren, Stadium II, wird seit 14 Monaten mit Cyclophosphamid behandelt; die Dosis von 200 mg/die wurde im Laufe der letzten 6 Monate zunächst auf 150, dann auf 100 mg/die reduziert. Nach ca. 4 Monaten war eine fast vollständige Beschwerdefreiheit erreicht, die auch unter der reduzierten Dosis bis heute erhalten blieb. Der ITT war vor Behandlungsbeginn negativ, so daß an eine seronegative primäre chronische Polyarthrititis gedacht wurde. Unter der Behandlung blieb der ITT negativ. CRP positiv. Die BKS ging von 108/130 mm vor der Behandlung auf 43/81 bzw. jetzt 19/44 mm zurück.

In zwei von drei Fällen wurde eine klinische Besserung erzielt, in einem Fall sogar fast völlige Beschwerdefreiheit. Der eine unbeeinflusste Fall ist nicht sicher zu verwerten, da der Verdacht einer unregelmäßigen Einnahme des Präparates besteht. Nebenwirkungen traten nicht auf. Vergleiche mit Untersuchungen anderer Autoren lassen sich wegen der geringen Fallzahl nicht durchführen. Die wenigen Ergebnisse zeigen jedoch schon eindeutig, daß die

Therapie der primären chronischen Polyarthrititis mit Cyclophosphamid erfolgversprechend ist.

Die Resultate anderer Autoren unterstützen unsere Ansicht. DEICHER und FRICKE (84) fanden bei allen 8 Patienten mit primärer chronischer Polyarthrititis, die Cyclophosphamid per os erhielten, eine Abnahme der Prozeßaktivität und eine Besserung des Funktionsstadiums. Bei 3 Fällen davon trat in den beiden ersten Behandlungswochen eine klinische Verschlechterung auf, die zu kurzdauernder Erhöhung der Steroiddosis zwang. Als Nebenwirkungen wurden zweimal Erbrechen, einmal eine toxische Leberschädigung und einmal Blasenbeschwerden registriert. JESSERER, CHLUD und PROHASKA (88) konnten in 90 % der Fälle einen klinischen Erfolg beobachten. Außer der Besserung des Funktionsstadiums wurde nach oftmals initialem Anstieg eine Normalisierung der BKS und des Rheumafaktors festgestellt. Morphologisch war ein Rückgang der plasmazellulären und lymphozytären Infiltrate in der Synovia der erkrankten Gelenke nachzuweisen.

Über den Einsatz von Cyclophosphamid beim Lupus erythematoses berichtet SEAH (89). Von 9 Patienten boten je 3 eine gute, mäßige bzw. keine Besserung. Die stets erhöhte Blutsenkung ging sechsmal zur Norm zurück. Der in 5 Fällen positive Rheumafaktor war einmal innerhalb von 3 Monaten, zweimal später negativ. FOSDICK et al. (90) führten bei 38 Patienten mit schwerer primärer chronischer Polyarthrititis eine Cyclophosphamidtherapie durch. Es wurde mit 50 mg per os begonnen und gegebenenfalls nach 4 Wochen

auf 100 mg täglich gesteigert. In 10 Fällen kam es zu einer Vollremission, in 19 Fällen kam es zu einer Teilremission. Die längste Remission betrug bisher 2 1/2 Jahre. Es wird darauf hingewiesen, daß die Besserungen oft erst nach mehrmonatiger Behandlung eintreten.

Alle erwähnten Autoren führten die klinischen Erfolge auf die immunsuppressive Wirkung des Cyclophosphamids zurück.

e) Antilymphozytenserum

Eine Patientin mit einem sehr weit fortgeschrittenen Lupus erythematodes wurde von uns während eines stationären Aufenthaltes mit Antilymphozytenserum behandelt.

Patientin E.G., Lupus erythematodes seit 2 Jahren; eine ungeklärte starke BKS-Erhöhung war schon seit 10 Jahren, falsch positive Lues-Seroreaktionen seit 7 Jahren bekannt. In der letzten Zeit standen polyarticuläre Beschwerden, intermittierende Fieberschübe und allgemeines Schwächegefühl im Vordergrund. Die Behandlung mit Azathioprin hatte keinen sicheren klinischen Erfolg gezeigt und mußte schließlich wegen zu starker Leukozytendepression abgebrochen werden. Da unter Corticosteroiden (zuletzt 30 mg Prednisolon/die) und Antiphlogistica sich der Allgemeinzustand der Patientin zunehmend verschlechterte, entschloß man sich zur Behandlung mit Antilymphozytenserum. Die Testung auf eine mögliche Überempfindlichkeit gegen Pferdeserum wurde zunächst mit 0,1 ml Pferde-Normalserum intracutan durchgeführt. Da nach 24 Stunden keine positive Reaktion vorlag, wurde der Rest der Testampulle (0,9 ml) intravenös gegeben. Die Reaktion darauf blieb negativ, somit konnte mit der ALS-Behandlung begonnen werden. Die Patientin erhielt 12 Tage lang 2 x 10 ml, anschließend 4 Tage 1 x 10 ml Antilymphozytenserum in jeweils 100 ml physiologischer

Kochsalzlösung. Die Infusionen liefen in ca 60 bis 90 Minuten ein. Um die Sensibilisierung gegen Pferdeeiweiß und deren gefährliche Folge, die anaphylaktische Reaktion, zu verhindern, wurde zusätzlich vom ersten Tag an 50 mg Prednisolon/die, während der letzten fünf Behandlungstage 100 mg/die, gegeben.

Die sonst unter dieser Behandlung unmittelbar im Anschluß an die Infusion auftretenden und nur etwa 1 bis 2 Stunden dauernden Fieberschübe wurden nicht beobachtet; dagegen kam es vom siebten Behandlungstag an mehrmals zu Temperaturerhöhungen bis maximal  $40^{\circ}\text{C}$  und von zum Teil fast 24stündiger Dauer. Während dieser Fieberschübe, die von einer Tachycardie bis über 150/min begleitet waren, litt die Patientin oft unter stärkster Atemnot. Der Blutdruck fiel in diesen beängstigenden Situationen nicht ab.

Das plötzliche Absinken der Thrombozyten (Minimum 16 000) und Leukozyten (Minimum 600) am 16. Tag zwang zum sofortigen Abbrechen der ALS-Therapie.

Gleichzeitig war unter zunehmender Wasserretention ein Harnstoffanstieg bis auf maximal 87 mg% festgestellt worden.

2 Wochen nach Absetzen des Antilymphozytenserums - die Behandlung wurde mit Prednisolon in absteigender Dosierung und Antiphlogistika fortgesetzt - war das Stadium der kompensierten Retention wieder erreicht (Serumkreatinin noch 3,1 mg%); die Leukozyten schwankten nach einem anfänglichen Anstieg auf 2 600 um einen Wert von 1200; die Thrombozyten betrugen etwa 70 000. Die Temperatur-

erhöhungen traten auch jetzt noch auf. Der Allgemeinzustand der Patientin hatte sich gegenüber dem Aufnahme-status nicht gebessert, eher fühlte sich die Patientin noch stärker geschwächt.

3 Wochen nach der Entlassung aus der stationären Behandlung, also 5 Wochen nach Absetzen des Antilymphozytenserums, verstarb die Patientin unter dem klinischen Bild eines pseudourämischen Komas. Mehrere generalisierte tonisch-klonische Krämpfe waren bis zur Wiederaufnahme vorausgegangen. Ein Atem- und Herzstillstand konnte trotz sofort eingeleiteter Wiederbelebungsmaßnahmen nicht behoben werden.

In der Sektion zeigte sich unter anderem ein hochgradiges Hirnödem mit bulbären Drucksymptomen und eine für den Lupus erythematodes typische Nierenschädigung. Der Verdacht einer durch das Antilymphozytenserum ausgelösten Serumnephritis konnte histologisch nicht bestätigt werden. Doch ist eine sichere Aussage nicht möglich, da dazu das Präparat unmittelbar post mortem durch eine Nierenbiopsie hätte gewonnen werden müssen. Da bei der Wiederaufnahme keine Harnstofferrhöhung festgestellt wurde, mußte als mögliche Ursache für das hochgradige Hirnödem die hohe Cortisongabe in Betracht gezogen werden.

Die Behandlung dieses Falles mit Antilymphozytenserum ist als ein letzter Versuch zu werten, diese schwere, weit fortgeschrittene und bisher therapierefraktäre Autoimmunkrankheit zu beeinflussen. Es war andererseits auch als ein Testversuch anzusehen, ob das Antilymphozytenserum eine Wirkung auf den immunologischen Prozeß beim Lupus erythematodes zeigt. Bisher liegt noch keine Veröffentlichung über die Antilymphozytenserum-Behandlung des Lupus erythematodes vor.

Eine positive Wirkung auf das klinische Krankheitsbild war nicht zu erkennen.

Die während der Antilymphozytenserum-Behandlung auftretenden Fieberschübe sind sehr wahrscheinlich nicht als Folge einer Antilymphozytenserum-Wirkung zu deuten, sondern zum klinischen Krankheitsbild des Lupus erythematodes zu rechnen. Dafür sprechen das zeitliche Auftreten, das meist in keiner Beziehung zu den Infusionen stand, und die Dauer der Temperaturerhöhungen.

Das Antilymphozytenserum ließ einen starken Effekt auf die kleinen Lymphozyten erkennen.. Es war in den ersten Behandlungstagen ein allmählicher Rückgang der relativen Lymphozytenzahlen zu beobachten. Die ausgeprägteste Lymphopenie fanden wir am 10. Behandlungstag mit 5 %. Mehrmalige Bestimmungen an einem Tag in genauen zeitlichen Abständen von den Infusionen zeigten 1/2 Stunde nach der Infusion den deutlichsten Effekt, 3 Stunden später meist schon wieder etwas höhere und nach 12 Stunden sehr viel

höhere Lymphozytenzahlen.

Bemerkenswert ist, daß auch die absoluten Lymphozytenzahlen nach Entwicklung der Leukozytopenie, die zum Absetzen des Antilymphozytenserums zwang, sehr rasch anstiegen. 1/2 Stunde nach der letzten Infusion betrugen die Lymphozyten nur 80/cmm, 3 Stunden danach 240; 2 Tage später aber schon 1 350/cmm. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine relative Lymphozytenzahl von 62 % bestimmt. Man kann daraus folgern, daß die Granulopoese stärker und anhaltender geschädigt wurde als die immunkompetenten Lymphozyten. Eventuell ist mit dieser geringen spezifischen Wirkung zu erklären, daß das Krankheitsgeschehen nicht beeinflußt wurde.

Ebenso wie die Granulopoese war auch die Bildung der Thrombozyten betroffen.

Ungeklärt blieb, worauf die Zunahme der renalen Funktionseinschränkung zurückzuführen ist. Die deutliche Wasserretention, der Anstieg der harnpflichtigen Substanzen und die unter der Antilymphozytenserum-Behandlung deutlich stärkere Erythrozyturie und die Normalisierungstendenz nach Absetzen des Antilymphozytenserums erweckten den dringenden Verdacht auf eine Serumnephritis. Dafür sprach auch, daß durch den Ouchterlony-Test bei der Patientin eine außergewöhnlich starke Antikörperbildung gegen Pferdeeiweiß nachzuweisen war. Da das histologische Präparat zu spät gewonnen wurde, konnte diese Frage histologisch nicht geklärt werden.

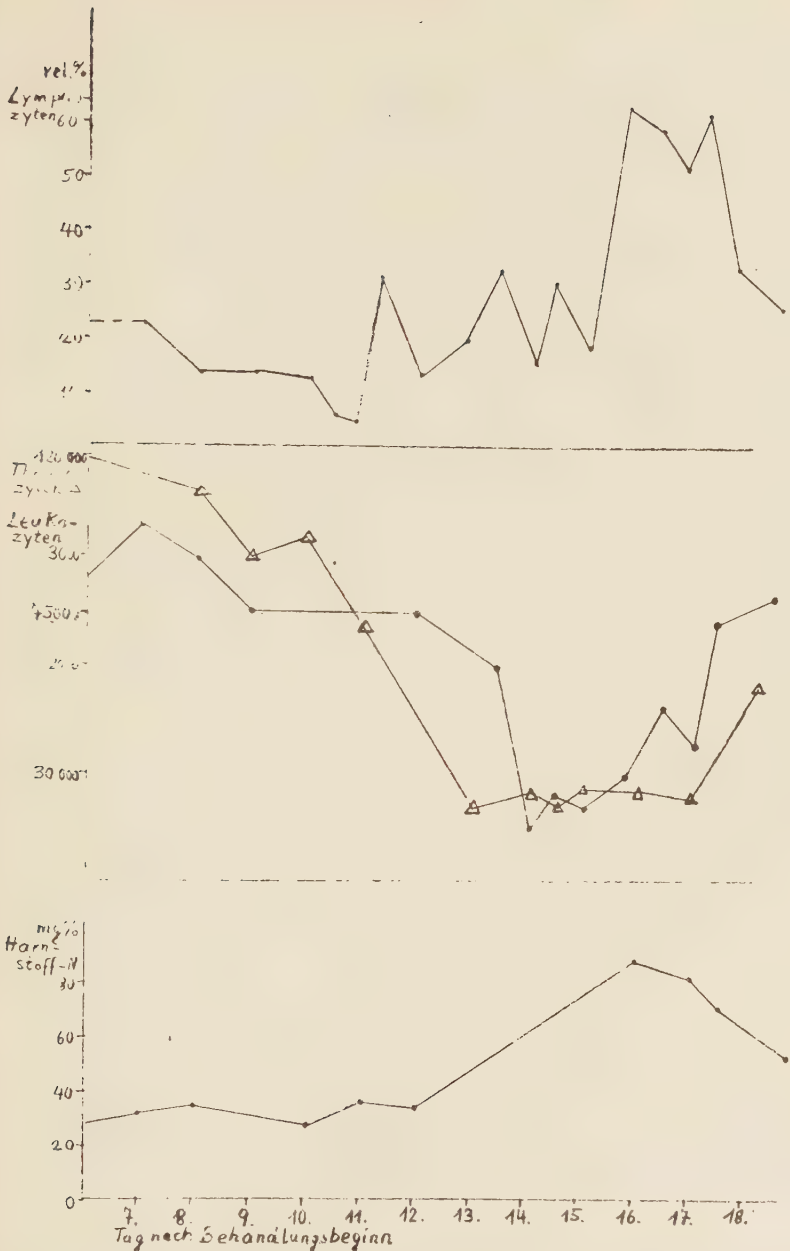


Abb. 9: Das Verhalten von Lymphozyten, Leukozyten, Thrombozyten und Harnstoff-N unter der ALS-Behandlung.  
Die letzte Infusion wurde am 12. Tag gegeben.

Dieser klinische Mißerfolg erlaubt natürlich nicht die Schlußfolgerung, daß die Antilymphozytenserum-Behandlung des Lupus erythematodes nicht indiziert wäre. Berechtigt erscheint jedoch die Forderung, die Herstellung eines Antilymphozytenserums höherer Spezifität zu versuchen.

In der Literatur finden sich bis jetzt nur wenig Arbeiten über Therapieversuche mit Antilymphozytenserum bei Autoimmunkrankheiten. TREPEL und PICHLMAYER (91) berichten über positive Wirkungen bei einem Fall von Arteriitis temporalis und 2 Fällen von Dermatomyositis. Beim Lupus erythematodes ist unseres Wissens bisher noch kein Behandlungsversuch mit Antilymphozytenserum gemacht worden. Dagegen wurde Antilymphozytenserum bei Organtransplantationen schon vielfach mit Erfolg eingesetzt.

Die Wirkungsweise des Antilymphozytenserums ist noch nicht geklärt. Die Ausschaltung der immunkompetenten kleinen Lymphozyten scheint der entscheidende Effekt zu sein. Dafür spricht, daß besonders lange Überlebenszeit bei homologer Nierentransplantation oder sogar dauernde Toleranz immer nur dann erzielt wurde, wenn durch die Serumtherapie auch eine starke, langanhaltende Lymphopenie eingetreten war. Dieser Beurteilung der bisherigen Ergebnisse scheint die Feststellung von ABAZA und WOODRUFF (92) zu widersprechen, daß in ihren Versuchen sich keine sicheren Beziehungen zur Überlebenszeit der Transplantate und den Grad der Lymphopenie aufstellen ließ. Immerhin war in all

ihren Versuchen ebenfalls eine beträchtliche Lymphopenie vorhanden; nur quantitative Beziehungen zwischen Lymphozytenzahl im peripheren Blut und Abstoßungszeit waren nicht zu ermitteln.

BRENDEL schreibt, daß der lymphopenische Effekt wohl eine wichtige, aber nicht die alleinige Ursache der immunsuppressiven Wirkung ist (93). Denn dann hätte man z.B. mit der Ganzkörperbestrahlung unter Knochenmarksschutz ähnlich gute Wirkungen erzielen müssen, was nicht der Fall war.

MEDAWAR und LEVY (94) glauben, daß immunkompetente Lymphozyten zunächst zerstört werden, reaktiv jedoch eine neue Population von "immunologisch jungfräulichen" Lymphozyten gebildet wird, die zumindest auf das Antigen, das den immunologischen Prozeß induziert hat, nicht mehr reagieren. Ob es sich dabei um eine Ausschaltung eines ganz bestimmten Zellklonus im Sinne der "clonal selection theory" von BURET handelt, oder ob die neugebildeten Lymphozyten auf andere Weise ihre Immunkompetenz verlieren, ist nicht entschieden.

Von Bedeutung ist, daß die einmal eingetretene Wirkung sehr lange anhält, wie Transplantationsergebnisse zeigen. Diese Resultate sprechen dafür, daß der auf das betreffende Antigen gerichtete Zellklonus langfristig ausgeschaltet bleibt (95).

## ZUSAMMENFASSUNG

59 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wurden mit verschiedenen immunsuppressiven Substanzen behandelt.

28 Patienten erhielten D-Penicillamin, bei 25 Fällen wurde Azathioprin angewandt; 2 Patienten, die wir konsiliarisch betreuten, wurden mit SP-I-Infusionen (Aethylhydrazid der Podophyllinsäure) behandelt, 3 weitere erhielten Cyclophosphamid und eine Patientin, die an einem bisher therapierefraktären Lupus erythematoses erkrankt war, wurde mit Antilymphozytenserum behandelt.

Von 21 auszuwertenden Fällen der D-Penicillaminreihe boten zwei Drittel eine klinische Besserung. Diese Erfolgsquote ist höher als die bei der Azathioprinserie, in der nur 12 von 25 Patienten eine günstige Wirkung erkennen ließen. Hinsichtlich der Nebenwirkungen war es umgekehrt: sie waren bei der D-Penicillamin-Behandlung wesentlich häufiger zu beobachten und zwangen insgesamt neunmal zum Absetzen des Präparats, dreimal davon allerdings nur zur Unterbrechung der Therapie. Ernstere Komplikationen traten jedoch nie ein.

Von den 21 Patienten der D-Penicillaminreihe waren 20 an chronischer Polyarthrit und einer an Sklerodermie erkrankt. Das geschilderte Ergebnis dieser Untersuchungsreihe gibt daher annähernd die Erfolgsquote der D-Peni-

cillaminbehandlung der chronischen Polyarthrititis wieder.

Der Patient mit der beginnenden Sklerodermie bot einen überraschend guten Erfolg.

Die Azathioprinbehandlung wurde bei 16 Patienten mit chronischer Polyarthrititis durchgeführt, von denen 7, also etwa 45 % eine erkennbare positive Wirkung zeigten. Von den zwei Patientinnen mit Lupus erythematoses war eine schon erfolgreich vorbehandelt; hier ist die Erhaltung des vorher erreichten Zustands als Erfolg zu werten. In dem anderen Fall mußte Azathioprin wegen zu starker Leukozytendepression abgesetzt werden. Ein nicht näher einzuordnender Fall einer Kollagenose reagierte auf die Azathioprinbehandlung mit einer deutlichen Besserung. Von 5 Patienten mit Spondylitis ankylopoetica zeigten drei keine Wirkung, die anderen zwei dagegen einen ganz überzeugenden Erfolg, einer von ihnen vor allem einen überraschend schnellen Wirkungseintritt. Diese zwei positiven Fälle sollten trotz der rein rechnerisch niedrigen Erfolgsquote zu weiteren Versuchen anregen. Ein Patient mit Morbus Reiter zeigte eine Besserung des Krankheitsbildes.

Cyclophosphamid wurde bei 3 Fällen von chronischer Polyarthrititis eingesetzt, von denen zwei einen klinischen Erfolg boten und der dritte nicht sicher auszuwerten ist.

SP-I-Infusionen wurden bei einem Patienten mit Spondylitis

ankylopoetica und einem mit chronischer Polyarthritidis durchgeführt, in beiden Fällen mit Erfolg.

Zu diesen beiden letztgenannten Behandlungsarten lassen sich wegen der jeweils zu geringen Fallzahl keine weiteren Aussagen machen, insbesondere kann noch kein Vergleich mit den anderen Gruppen durchgeführt werden. Die Ergebnisse ermutigen jedoch dazu, diese Substanzen in der Behandlung rheumatischer Erkrankung weiter einzusetzen.

Die Antilymphozytenserum-Behandlung eines schweren Lupus erythematodes zeigte keine Wirkung auf das Krankheitsbild.

Die Laborbefunde, die bei den einzelnen Gruppen erhoben wurden, und die Wirkungsweise der verschiedenen immunsuppressiven Substanzen werden eingehend diskutiert und unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren verglichen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1.) ABRAHAM, E.P., E.B.CHAIN, W.BAKER, R.ROBINSON, Nature 151, 107 (1943)
- 2.) CLARKE, H.T., I.R.JOHNSON, R.ROBINSON, The Chemistry of Penicillin, Princeton, 455 (1949)
- 3.) WALSH, J.M., Quart.J.Med. 22, 483 (1953)
- 4.) WALSH, J.M., Lancet I, 25 (1956)
- 5.) PAL, P.R., J.Biol.Chem. 234, 618 (1959)
- 6.) KUCHINSKAS, E.J., J.ROSEN, Arch.Biochem.Biophys. 27, 370, (1962)
- 7.) DEUTSCH, H.F., J.I.MORTON, Science 125, 600 (1957)
- 8.) HILSCHMANN, N., Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 348, 1291 (1967)
- 9.) KALLISTRATOS, G., A.TIMMERMANN, Arzneim.-Forsch. 16, 781 (1966)
- 10.) HARRIS, E.P., A.SJOERDSMA, J.Clin.Invest. 45, 1020 (1966)
- 11.) RUIZ-TORRES, A., Arzneim.-Forsch. 18, 594 (1968)
- 12.) APOSHIAN, H.V., in "Wilson's Disease", Ed. J.M.WALSH, J.N.Cunning, Blackwell, Oxford, 260 ff (1961)
- 13.) WALSH, J.M., Lancet I, 25 (1956)
- 14.) HILL, L., J.M.WALSH, Lancet II, 444 (1959)
- 15.) HOLTZMANN, N.A., D.A.ELLIOT, R.H.HELLER, New Engl.J.Med. 275, 347 (1966)

- 16.) NIEMAN, G., Vortrag 5.3.1968, Ärzteverein Goslar
- 17.) BOULDING, J.E., R.A.BAKER, Lancet II, 985 (1957)
- 18.) LYLE, W.H., New.Engl.J.Med. 276, (8), 475 (1967)
- 19.) WHITFIELD, A.G.W., persönliche Mitteilung (1960)
- 20.) EYRING, E.J., E.P.ENGLEMAN, Arthr. Rheum. 6, 216 (1963)
- 21.) GAMP, A., Deutsch.med.J. 17, 545 (1966)
- 22.) AXELSSON, B., M.PISCATOR, Arch.Environ.Health, 12, 360 (1966)
- 23.) BOSTRÖM, H., P.O.WESTER, Acta med.Scand. 181, 475 (1967)
- 24.) CRAWHALL, J.C., E.F.SCOHEN, R.W.E.WATTS, Brit.med.J. 1963 I, 538
- 25.) BERGER, V.H., I.ANTELER, I.BRECHBUHLER, G.STALDER, Ann. paediat. 202, 465 (1964)
- 26.) DEUTSCH, H.F., J.I.MORTON, Science 125, 600 (1957)
- 27.) BLOCH, H.S., A.PRASAD, A.ANASTASI, D.R.BRIGGS, J.Lab. Clin.Med. 56, 212 (1960)
- 28.) JANDL, J.H., New Engl.Med. 228, 482 (1963)
- 29.) GILBARD, B.A., H.E.LEHMANN, Amer.J.Psychiat. 123, 351 (1966)
- 30.) KUCHINSKAS, E.J., V.du VIGNEAUD, Arch.Biochem. 66, 1 (1957)
- 31.) WACHLER, A., P.CHANDRA, E.HEYL, Arzneim.-Forsch. 16, 825 (1966)
- 32.) GOLDSTEIN, M.P., R.W.HOLLENHORST, R.V.RANDALL, J.B.GROSS, J.A.M.A. 195, 734 (1966)

- 33.) JAFFE, I.A., Arthr. & Rheum. 8, 1064 (1965)
- 34.) HIRSCHMANN, S.Z., K.J. ISSELBACHER, Ann. Intern. Med. 62, 1297 (1965)
- 35.) STERNLIEB, J., J.H. SCHEINBERG, J. Amer. Med. Ass. 189, 748 (1964)
- 36.) GOLDSTEIN, N.P., R.V. RANDEL, J.B. GROSS, W.F. MacGUCKIN, Neurology (Minneapolis) 12, 231 (1962)
- 37.) HENKIN, R.J., H.R. KEISER, J.A. JAFFE, Lancet II, 1268 (1967)
- 38.) STERNLIEB, J., J.H. SCHEINBERG, Lancet II, 1268 (1967)
- 39.) ELION, G.B., Experim. Therapy, Welcome Research, Labor New York (1968)
- 40.) LAMBERT, P.H., Acta clinica Belgica, 21, 171 (1966)
- 41.) White, R.H.R., British Med. Journal II, 853 (1966)
- 42.) OECHSLEN, D., R. KLUTHE, Arch. Klin. Med. 215, 150 (1968)
- 43.) BLÄKER, F., K.H. SCHÄFER, H. WALLIS, Mschr. Kinderh. 116, Heft 12 (1968)
- 44.) MICHOT, F., Med. Klinik 63, 1262 (1968)
- 45.) HARTWELL, J.L., J. Amer. chem. Soc. 72, 3320 (1950)
- 46.) BENTLEY, R., Pharm. J. Trans. (London) 3, 456 (1961)
- 47.) Exposé über SP-I und SP-G, Sandoz (1963)
- 48.) HUBACHER, O., DMW 6, 254 (1964)
- 49.) BROCK, N., Semana Med. (Buenos Aires) 132, 1137 (1968)

- 50.) STENDER, H.-S., D. STRAUCH, Strahlenther. 115, 175 (1961)
- 51.) FOX, M., Transplantation 2, 475 (1964)
- 52.) KLEMM, D., DMW 90, 1277 (1965)
- 53.) JESSERER, H., K. CHLUD u. E. PROHASKA, zit. n. PFEIFFER, Ärztl. Praxis 19, 2369 (1967)
- 54.) KABOTH, W., F. TREPEL u. H. BEGEMANN, Z. ges. exp. Med. 148, 306 (1968)
- 55.) WOODRUFF, M. F. A., nature (London) 200, 702 (1963)
- 56.) BRENDDEL, W. u. W. LAND, DMW 48, 2309 (1968)
- 57.) WAKSMAN, B. H., J. exp. Med. 114, 997 (1961)
- 58.) PICHIMAYR, R., W. BRENDDEL, Klin. Wschr. 5, 249 (1968)
- 59.) PICHIMAYR, R., Z. ges. exp. Med. 143, 161 (1967)
- 60.) FINK, U., Med. Klin., 64, 1069 (1969)
- 61.) WOODRUFF, M. F. A., Sci. Bas. Med. Ann. Rev. p. 124 (1965)
- 62.) LANDSTEINER, K., Boston (1945), zit. n. WECK, A., DMW 3, 122 (1967)
- 63.) TURK, J., Brit. Med. Bull. 23 (1967)
- 64.) MILLER, J. F. A. P., Brit. Med. Bull. 21, 111 (1965)
- 65.) zit. n. LETTERER, E., DMW 9, 442 (1969)
- 66.) UHR, J., J. Exper. Med. 112, 65 (1960)
- 67.) KAPLAN, A., J. exp. Med. 114, 921 (1961)
- 68.) BRENDDEL, W., DMW 12, 549 (1967)
- 69.) TURK, J., Brit. Med. Bull. 23, 3 (1967)

- 70.) zit. n. LAND, W., Wiederbelebung u. Organersatz, Bd. 4, Heft 2 (1967)
- 71.) GEWURZ, I., Nature 208, 755 (1968)
- 72.) MATHIES, H., Das Med. Lab. 21, 97 (1968)
- 73.) KOHLHARDT, I., K. MIEHIKE, Med. Welt, 1130 (1968)
- 74.) HENKIN, R. J., H. R. KEISER, Lancet II, 1268 (1967)
- 75.) HILSCHMANN, N., Hoppe-Seyler's Z. physiolog. Chem. 348, 1291 (1967)
- 76.) MATHIES, H., H. GAEDICKE, Klin. Wschr. 45, 849 (1967)
- 77.) KOHLHARDT, I., K. MIEHIKE, Med. Welt 1130 (1968)
- 78.) BÖNI, JUNG, Schweiz. Med. Wschr. 80, 183 (1950)
- 79.) LORBER, A., L. S. CUTLER, Arthritis & Rheum. 11, 65 (1968)
- 80.) RUIZ-TORRES, A., Arzneim.-Forsch. 18, 594 (1968)
- 81.) NIMNI, M. E., L. A. BAVETTA, Science 150, 905 (1965)
- 82.) BARNIKOL, H. U. u. K. O. VORLAENDER, Med. Welt 3, 160 (1967)
- 83.) GROSS, D., M. ENDERLIN, K. FEHR, Schweiz. Med. Wschr. 97, 1301 (1967)
- 84.) DEICHER, H., R. FRICKE, Vortr. Tagung der Deutsch. Ges. f. Rheum., Wiesbaden (1968)
- 85.) JESSERER, H., Wiener Klin. Wschr. 10, 187 (1968)
- 86.) CHLUD, K., E. PROHASKA u. CH. PFALLER, Z. f. Rheumaforsch. Heft 1/2 (1968)
- 87.) LASZLO, SZANTO, Arzneim.-Forsch. 18, 886 (1968)

- 88.) zit. n. PFEIFFER, W., Ärztl. Prax. 19, 2369 (1967)
- 89.) SEAH, C.H., Brit. med. J. I, 333 (1966)
- 90.) FOSDICK, W.M., Vortr. 20<sup>th</sup> Intern. Scient. Sess. Amer. Rheum. Ass. (1966)
- 91.) TREPEL, F. u. PICHIMAYR, R., Klin. Wschr. 16, 856 (1968)
- 92.) ABAZA, H.N. u. M.F. WOODRUFF, Transplantation 2, 618 (1966)
- 93.) BRENDDEL, W., DMW 12, 549 (1967)
- 94.) MEDAWAR, P.B. u. R.H. LEVY, zit. n. BRENDDEL, W., DMW 12, 549 (1967)

Sehr herzlich danke ich Herrn Privatdozent Dr. H. Mathies  
für die Überlassung des Themas und seine Hilfe bei der  
Gestaltung der Arbeit.

## Lebenslauf

Am 23. April 1938 wurde ich als vierter Sohn meiner Eltern August und Wilhelmine Schuh, geb. Hölter, in Niederwenigern, Ennepe-Ruhrkreis, geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Essen trat ich 1949 in das Carl-Humann-Gymnasium in Essen-Steele ein, wo ich im März 1958 die Reifeprüfung ablegte.

Im November 1958 begann ich nach einem halbjährigen Industriepraktikum das Maschinenbaustudium an der Technischen Hochschule Aachen. Nach einem Semester immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München zum Studium der Medizin. Nach Abschluß des fünften Semesters legte ich die ärztliche Vorprüfung ab und nach weiteren 6 Semestern beendete ich im März 1965 mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen.

Nach zweijähriger Medizinalassistentenzeit erhielt ich im März 1967 die Bestallung als Arzt. Am 1. April 1967 begann ich meine Ausbildung zum Facharzt der Inneren Medizin. Bis zum 31. Oktober 1969 war ich als Assistenzarzt im städtischen Krankenhaus München-Schwabing tätig. Seit dem 1. November 1969 setze ich meine Facharztausbildung im Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Barmbeck fort.



